

**ARZNEISTOFFSYNTHESEN
MIT
3-HYDROXY-1-THIOCHROMON UND
3-BENZYLIDEN-1-THIOCHROMANON**

Gerda Felbermeir

1482

**ARZNEISTOFFSYNTHESEN
MIT
3-HYDROXY-1-THIOCHROMON UND
3-BENZYLIDEN-1-THIOCHROMANON**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Gerda Felbermeir
aus Neuburg /Donau

München 1982



1. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden
2. Berichterstatter: Prof. Dr. E. Reimann
Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juni 1982

Meinen Eltern gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0019

Diese Arbeit entstand am Institut für Pharmazie und
Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität
München auf Anregung und unter der Leitung von

Herrn Professor Dr. F. Eiden

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung
dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Eiden
sehr herzlich danken.

Frau A. Kärtner spreche ich meinen besonderen Dank für die Mitarbeit im Labor, Frau I. Stekker für die Anfertigung der NMR-Spektren und der CHN-Analysen, Herrn Dr. H. Lerche und Frl. E. Visintainer für die Aufnahme der Massenspektren sowie Frau Dr. H. Buchborn für die pharmakologischen Untersuchungen aus.

Mein Dank gilt ferner Frau C. Veits und Frl. R. Kiechle für die sorgfältige Ausführung der Schreibaarbeit.

THEORETISCHER TEIL

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil	Seite
1. Einleitung	1
2. Problemstellung	9
3. Synthesen mit 3-Hydroxy-1-thiochromon-Derivaten	10
3.1. Ausgangssubstanzen	10
3.2. Umsetzung von 3-Hydroxy-1-thiochromon mit Diaminen..	17
3.3. Reaktion von 3-Hydroxy-1-thiochromon mit Diazonium- salzen	19
3.4. Synthese von 3-Hydroxy-1-thiochromen-4-thion	21
3.5. Synthese von 3-Hydroxy-2-nitro-1-thiochromon	24
3.6. Synthese von 2-Brom-3-hydroxy-1-thiochromon	26
3.7. Umsetzung von 2-Brom-3-methoxy- bzw. 2-Brom-3-hydro- xy-1-thiochromon mit Aminen (2-Amino-3-methoxy-1- thiochromon-Derivate und 1-Thiochromono-pyrimidazol)	28
3.8. Reaktion von 3-Hydroxy-2-nitro-1-thiochromon mit Aminen (2-Nitro-1-benzothiophen-3-carbonsäureester ..	34
3.9. Synthese von 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromon	45
3.10. Darstellung von N-(3-Hydroxy-1-thiochromon-2-yl)- amidinen	49
3.11. Umsetzung von 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromon mit Säurechloriden	50
3.12. Darstellung von 1-Thiochromono-1,4-oxazinon	54
3.13. Darstellung von 1-Thiochromono-oxazolen	56
3.14. Darstellung von 2-Aminoacetamido-3-hydroxy-1-thio- chromonen	60

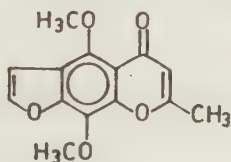
3.15. Darstellung von 2-Aminomethyl-3-hydroxy-1-thio- chromonen (Mannich- und Betti-Reaktionen)	65
3.16. Umsetzung der Mannich-Basen mit CH-aciden Verbin- dungen	75
3.17. Reaktion von 2-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-1- thiochromon mit Enaminen (1-Thiochromono-pyrane)...	84
4. Synthesen mit 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-on-Deri- vaten	90
4.1. Ausgangssubstanzen	92
4.2. Versuche zur Darstellung von 3-Aminoalkanol-1-thio- chromanon-Derivaten	93
4.3. Darstellung von Amino-dihydropyrano-1-thiochromenen	98
4.4. Darstellung von Dihydropyrano-1-thiochromenen	106
4.5. Darstellung von Pyrano-1-thiochromenen	115
4.6. Darstellung von cyclohexan- und piperidin-anel- lierten Amino-dihydropyrano- und Pyrano-1-thiochro- menen	119
5. Anhang	127
6. Pharmakologische Untersuchungen	133
7. Zusammenfassung	136

Experimenteller Teil

1. Inhaltsverzeichnis	140
2. Experimentelle Angaben	146
3. Literaturverzeichnis	240

1. Einleitung

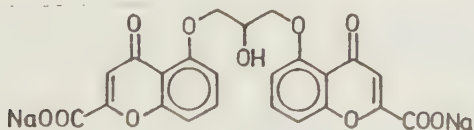
Viele Chromone zeigen ausgeprägte physiologische Wirkungen. Seit langem bekannt sind die starken koronardilatatorischen und spasmolytischen Eigenschaften [1] des Khellins (1); aber auch bei einfacheren Chromonen wie 3-Methylchromon [2], 2,3-Dimethylchromon [3] oder 2-Methyl-3-hydroxychromon [4] hat man mit Khellin vergleichbare oder stärkere Wirkungen gefunden.



Khellin

1

Substituierte Chromon-2-carbonsäuren sind mit Erfolg bei Krankheiten eingesetzt worden, die durch Antigen-Antikörper-Reaktionen hervorgerufen werden [5] (allergisches Asthma, Heufieber, Nesselsucht). Hier hat sich in neuerer Zeit vor allem ein Salz der Cromoglycinsäure (Intal[®], 2) bewährt.

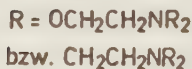
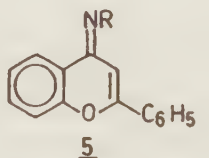


2

Entzündungshemmend sollen Chromanylpropionsäure- und Dihydropyran-Derivate wie 3 und 4 wirken [6].

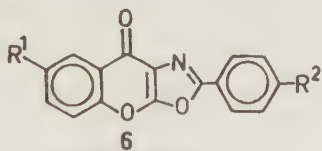


Erfolgreich verliefen auch pharmakologische Prüfungen bei Amin-substituierten Chromon-Abkömmlingen: sedierende Eigenschaften zeigen 3-Amino-2-methylchromon-Derivate, die außerdem hypotensive und hypothermische Aktivitäten aufweisen sollen [7a], während bei 2-Amino-3-methylchromon spasmolytische Wirkungen gefunden wurden [8]; zentral wirksam sind auch 3-Amino-flavone [7b] sowie 4-Oximo- und Iminoflavone [9], z.B. 5:



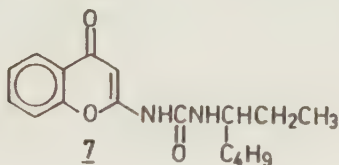
Das 2-Aminochromanon dagegen soll gastrosekretion-inhibitorische Wirkung besitzen [10].

Als Analoge des Novobiocins wurden Benzopyran-oxazole 6 synthetisiert; eine große Anzahl der dargestellten Verbindungen zeigt bakterizide und fungizide Eigenschaften [11]:

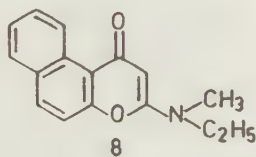


z. B.: $R^1 = \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{Cl}, \text{AcNH}$
 $R^2 = \text{Phenyl}, p\text{-Anisyl}$

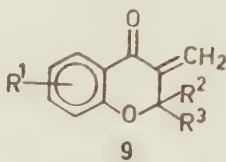
und das Chromonylharnstoff-Derivat 7 war im Tierversuch stark antikonvulsiv wirksam [12].



Antidepressive Aktivität und muskelrelaxierende Eigenschaften soll das 2-Aminonaphthopyran 8 besitzen [13].

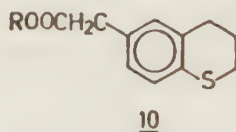


3-Methylenflavan-4-one und -chroman-4-one 9 zeigten im Tier-
versuch bakterizide und fungizide Wirkungen [14].

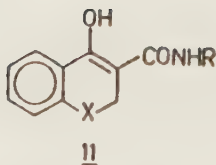


z.B.: $R^1 = \text{H, Br, CH}_3$
 $R^2 = \text{Phenyl, Halogen}$
 $R^3 = \text{H, Phenyl, Naphthyl}$

Erwähnenswert sind die Ergebnisse pharmakologischer Prüfungen
von schwefelhaltigen Chroman-Derivaten (von 1-S-Thiochro-
manen bzw. 4-S-substituierten Cumarininen): antiphlogistische,
antipyretische und analgetische Eigenschaften wurden bei der
1-Thiochromanylessigsäure 10 (und Derivaten) gefunden [15]:

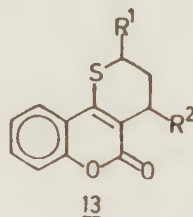
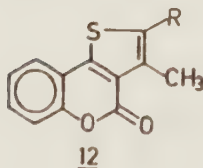


$R = \text{H, C}_2\text{H}_5,$
 $\text{CH}_2\text{CH(OH)CH}_2\text{OH}$



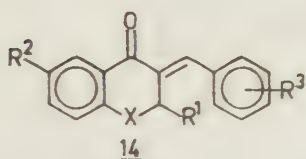
$X = \text{S, SO}_2$

$R = \text{z.B. Phenyl, p-Anisyl}$

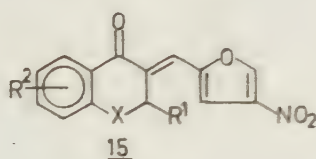


$R, R^1, R^2 = \text{H, CH}_3$

die 4-Hydroxy-1-benzothiopyran-Derivate wie z.B. 11 sollen entzündungshemmend und bei Ödemen wirken [16], und schließlich werden auch den Benzopyran-Derivaten 12 und 13 antiphiogistische, antipyretische und analgetische Eigenschaften zugeschrieben [17]. Bei rheumatischen Erkrankungen sollen sich die 3-Benzyliden- und 3-Furyliden-1-thiochroman-4-on-1-oxide und -1,1-dioxide 14 und 15 bewährt haben [18], während bei den

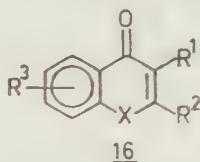


X = S, SO
R¹ = H, CH₃
R² = H, Cl, CH₃
R³ = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-CN



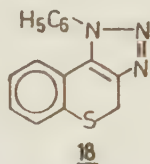
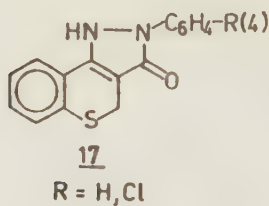
X = S, SO₂
R¹ = H, Alkyl
R² = 6-Cl, 6-CH₃, 8-CH₃

1-Thiochromon-Derivaten vom Typ 16 bakterizide, fungizide und antivirale Eigenschaften gefunden wurden [19].

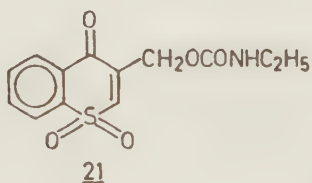
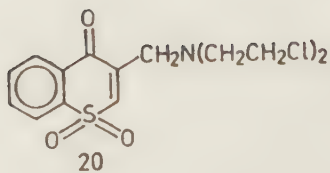
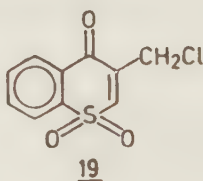


X = S, SO₂
R¹ = H, Cl
R² = CH₃, H, C₆H₅
R³ = z.B. 6-CH₃, 7-Br

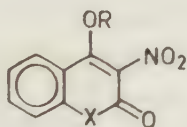
Eine große Zahl von 1-Benzothiopyrano-pyrazolonen der Struktur 17 zeigt eine ausgeprägte immunsuppressive Aktivität bei Nagern [20], und in diesem Zusammenhang halte ich die 1-Benzothiopyrano-triazole 18 für erwähnenswert, die im Rahmen von bakteriostatischen Untersuchungen synthetisiert wurden [21].



Schließlich seien noch die 3-substituierten 1-Thiochromone 19, 20 und 21 angeführt, die sich im Tierversuch gegen Tumore wirksam zeigten, wobei die $C_2 = C_3$ -Doppelbindung und der Sulfon-Schwefel (oder doch mindestens eine Sulfoxid-Gruppe) notwendig waren [22].



Bei Cumarinen der Struktur 22a hat man eine antiallergische Wirkung gefunden, die der Cromoglycinsäure vergleichbar ist, und es wurden entsprechende 1-Thiocumarine (22b) hergestellt, die auf ihre pharmakologische Wirksamkeit geprüft werden sollen [23]:



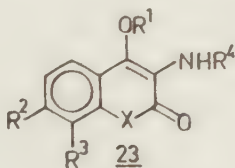
22

a: X = O

b: X = S

R = H, CH₃

Mit der Isolierung des Novobiocins setzten Arbeiten zur Synthese und Testung von 3-Amino-4-hydroxycumarin-Derivaten 23 mit antibakterieller Wirkung ein [24a]:



23

X = O, S

R¹ = H, CH₃

R² = OH, NH₂

R³ = H, CH₃

R⁴ = H, SO₂C₆H₄CH₃(4),

COCH₃, CONH₂

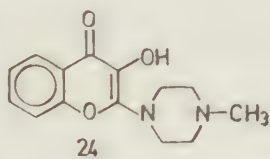
Eine freie OH-Gruppe in 4-Stellung und vor allem eine freie oder substituierte NH-Gruppierung in 3-Stellung sind Voraussetzung für bakteriostatische, bakterizide und fungizide Eigenschaften [24b]. 3,7-Diamino-Derivate sollen gegen Tuberkulose wirksam sein [24].

Derivate des 3-Amino-4-hydroxycumarins ($X=O$), besonders solche mit Amid- oder Harnstoffgruppen ($R^4=COCH_3$ bzw. $CONH_2$) in 3-Stellung hemmen ferner die Blutgerinnung bis zur Stärke der therapeutisch angewandten Cumarin-Antikoagulantien [24]. Da beim Austausch des Ringsauerstoffes gegen Schwefel bei den Cumarin-Antikoagulantien prinzipiell die Wirksamkeit erhalten bleibt, wurden die Untersuchungen von L. Reppel auf die Derivate des 3-Amino-4-hydroxy-1-thiocumarins ausgedehnt [24].

Bisher sind offensichtlich keine systematischen Untersuchungen über Beziehungen zwischen Struktur und Wirkungen bei Benzopyran-Derivaten und ihren 1-S-Analogen durchgeführt worden.

2. Problemstellung

Vor einigen Jahren war in der Arbeitsgruppe F. Eiden das mit einer Methylpiperazin-Gruppe substituierte 3-Hydroxychromon (24) dargestellt und im Tierversuch auf biologische Aktivität geprüft worden [25].



Bei der pharmakologischen Testung zeigte diese Substanz analgetische, antiphlogistische und blutdrucksenkende Eigenschaften. Dadurch angeregt habe ich versucht, Methoden zur Darstellung analoger 1-Thiochromon-Derivate zu finden und, in einem weiter gesteckten Rahmen, untersucht, inwieweit sich 3-Hydroxy-1-thiochromone:



und 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-one:



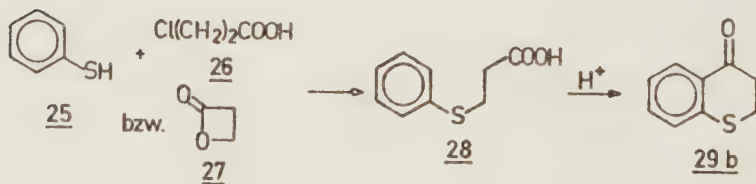
als Ausgangssubstanzen zur Synthese Amin-substituierter 1-Thiochromone eignen.

Diese Arbeit sollte außerdem die Frage beantworten helfen, inwieweit der Austausch von Sauerstoff durch Schwefel in Chromonen die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften verändert.

3. Synthesen mit 3-Hydroxy-1-thiochromon und -Derivaten

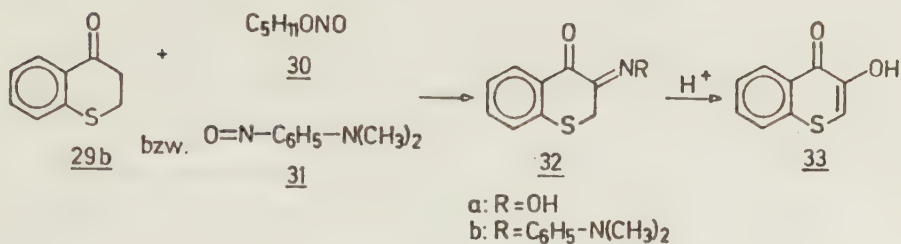
3.1. Ausgangssubstanzen

Das zur Darstellung von 33 benötigte 1-Thiochroman-4-on (29b) läßt sich der Literatur nach [26], [27] durch Umsetzen von Thiophenol (25) mit Chlorpropionsäure (26) oder Propiolacton (27) und anschließende Kondensation von 28 mit Schwefelsäure gewinnen. Ich fand das zweite Verfahren geeigneter und erhielt so 29b in guten Ausbeuten.



Zur Synthese des 3-Hydroxy-1-thiochromons (33) versuchte ich zuerst, mit der beim 3-Hydroxy-chromon (34a) bewährten Kondensation [26] von 29b mit Salpetrigsäureamylester (30) zum Iso-

nitroso-Derivat 32a und anschließender Säurehydrolyse zum Ziel zu kommen.



Dies gelang jedoch trotz Änderung der Versuchsbedingungen [26d] nur in mäßiger Ausbeute. Sie ließ sich nach dem von Arndt beschriebenen Verfahren [26b] - Kondensation von 29b mit p-Nitrosodimethylanilin (31) zum Azomethin 32b und nachfolgende Hydrolyse zu 33 - wesentlich steigern.

Die ^1H -NMR-Daten von 33 und zum Vergleich die des Sauerstoff-Analogen 34a zeigt die folgende Aufstellung (Abb. 1):

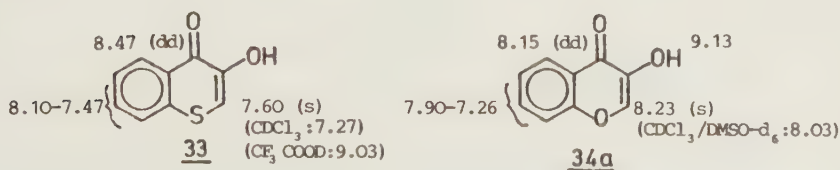
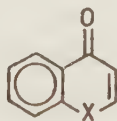


Abb. 1: ^1H -NMR-Daten von 33 und 34a (δ , ppm, DMSO- d_6)

Die UV-Spektren lassen deutliche Unterschiede erkennen: 34a: Hauptmaximum 317 nm ($\log \epsilon = 3.92$); 33: Hauptmaximum 371 nm ($\log \epsilon = 4.06$). Im IR-Spektrum von 34a liegt die Carbonylbande bei kleinen Wellenzahlen (1640 cm^{-1}), bedingt durch Wasserstoffbrückenbindung, im Spektrum von 33 fehlt eine Absorption im Carbonylbereich. Die im Spektrum von 34a auftretenden Banden bei 1120 und 1155 cm^{-1} (Ether) fehlen bei 33, dafür ist hier eine breite Bande bei $710 - 600 \text{ cm}^{-1}$ (Thioether) typisch [28]. Die Lage der OH-Absorption unterscheidet sich nur geringfügig: 34a: 3280 cm^{-1} , 33: 3290 cm^{-1} .

Die spektroskopischen Daten der unsubstituierten Chromone 35a bzw. 1-Thiochromone 35b und 35c im Vergleich zu den 3-Hydroxy-Derivaten sind in Tabelle 1 wiedergegeben.



35

a: X = O

b: X = S

c: X = SO₂

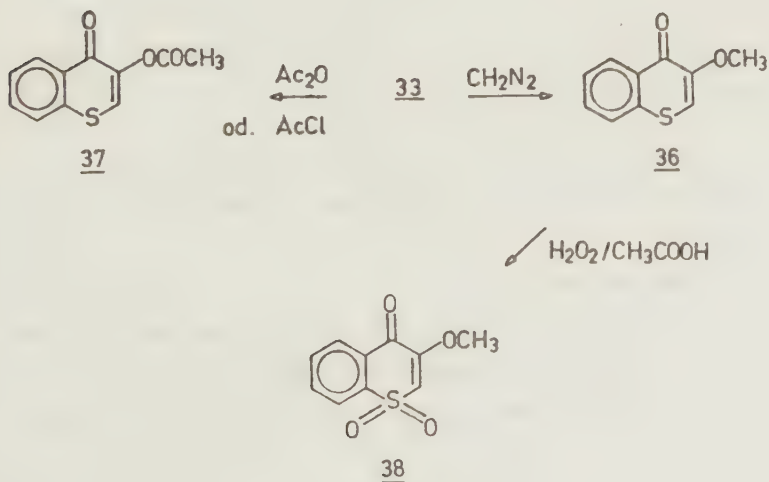
Bei der Behandlung von 33 mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung entstand das O-Methyl-Derivat 36*), mit Acetyl-

*Der O-Methylether des 6-Methyl-3-hydroxy-1-thiochromons wurde bereits 1925 von F. Arndt beschrieben: er erhielt das Methoxyl-Derivat durch Umsetzung in überschüssiger 2N-Natronlauge mit Dimethylsulfat: F. Arndt: Ber.Dtsch.Ges. 58, 1612 (1925).

Tabelle 1: IR-, ^1H -NMR- und UV-Daten von 35a, 35b und 35c

	IR-Daten cm^{-1}	^1H -NMR-Daten, δ -Werte ppm $J=10\text{Hz}$ in CDCl_3 ; *) in CF_3COOD				UV-Daten λ_{max} nm
Verb.	$\text{C}=\text{O}$	H-2(d)	H-3(d)	H-5(d)	H-6,7,8	
<u>35a</u>	1660	7.88 *8.86	6.22 *7.42	8.17 *8.57	7.68-7.22	<u>297</u> , 245
<u>35b</u>	1635	7.80	6.90	8.56	8.62-8.40	<u>333</u> , 280
<u>35c</u>	1660	7.38	6.72	7.66 - 8.30		- -

chlorid oder Acetanhydrid ließ sich der Ester 37 darstellen.
36 konnte durch Erwärmen mit Wasserstoffperoxid in Essigsäure
in das Dioxid 38 übergeführt werden.



In den IR-Spektren von 36, 37 und 38 fehlt die OH-Bande bei 3290 cm^{-1} ; statt dessen zeigen sich neue kleine Banden von 3040 bis 2840 cm^{-1} (Methoxylgruppe von 36), bei 3290 , 3030 und 1760 cm^{-1} (Enolestergruppe von 37) bzw. 3090 , 3040 cm^{-1} (38). In allen drei Spektren tritt nun eine scharfe Thiochromoncarbonylbande bei 1630 cm^{-1} (36, 37) bzw. 1692 cm^{-1} (38) auf, eine Chelatisierung ist nicht mehr möglich.

In den ^1H -NMR-Spektren absorbiert die Methoxylgruppe bei 3.86 ppm (36) bzw. 3.80 ppm (38), die Acetylgruppe bei 2.36 ppm (37). Bemerkenswert ist, daß das Signal des Vinylprotons am C_2 in der methylierten Verbindung 36 bei höherem Feld liegt als beim 3-Hydroxy-1-thiochromon (33) - 36: 6.90 ppm; 33: 7.27 ppm in CDCl_3 -, bei der acetylierten Substanz 37 dagegen im Aromatenbereich bei etwa 7.60 ppm und beim oxydierten Methylether 38 bei 7.36 ppm absorbiert. Das heißt, in Verbindung 37 ist das C_2 -Proton durch die Nachbargruppe mit elektronenziehendem Effekt stark entschirmt; die Elektronendichte ist beim Methoxy-Derivat 36 am höchsten, beim Dioxid 38 durch den elektronenziehenden Effekt der beiden Sauerstoffatome jedoch merklich vermindert.

Durch die O-Methylierung und O-Acetylierung des 3-Hydroxy-1-thiochromons (33) wurden die UV-Spektren charakteristisch verändert:

Das UV-Maximum von 33 liegt, wie erwähnt, bei 371 nm . Die Einführung der Hydroxylgruppe in den Thiopyranring führt zu einer deutlichen bathochromen Verschiebung des langwelligen Kurvenmaximums um 34 nm gegenüber dem unsubstituierten 1-Thiochromon.

Die Methylierung des 3-Hydroxy-1-thiochromons hat einen leicht hypsochromen Einfluß (um 4 nm) auf die Lage der Hauptbande von 36; die Oxydation des Schwefels in 38 zeigt sogar einen auffallend starken hypsochromen Effekt (Hauptbandenmaximum bei 303 nm).

Durch Acetylierung wird der Donatoreffekt der Hydroxylgruppe aufgehoben. Deshalb ist das Kurvenmaximum von 37 so stark hypsochrom verschoben (um 23 nm): die Lage der Banden zeigt weitgehende Ähnlichkeit mit denen des 1-Thiochromons.

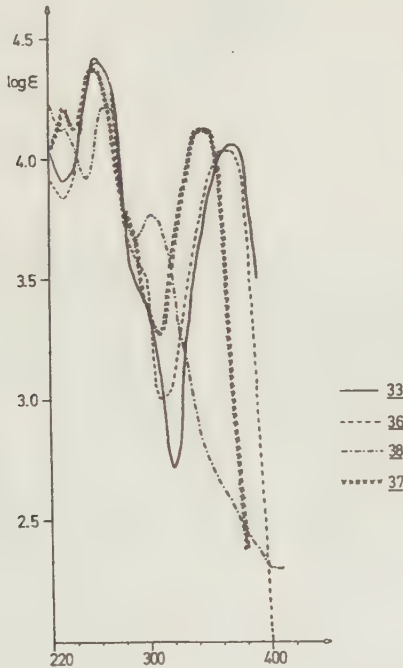
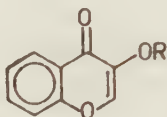


Abb. 2: UV-Spektrum von 33, 36, 37 und 38 in MeOH.

Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit den sauerstoffanalogen Verbindungen:



34

a: R = H

b: R = CH₃

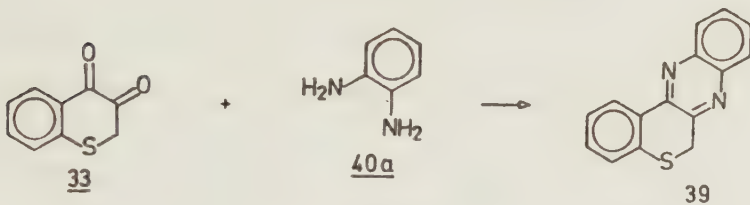
c: R = COCH₃

Tabelle 2: IR-, ¹H-NMR- und UV-Daten von 34a, 34b, 34c

Verb.	IR-Daten cm ⁻¹				¹ H-NMR-Daten δ-Werte [ppm] in CDCl ₃ ; ¹ in DMSO-d ₆					UV-Daten λ max nm
	C=O	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	H-2	H-5	OH	OCH ₃	OCOCH ₃	
<u>34a</u>	1640	3280	-	-	8.23*	8.15*	9.08*	-	-	317
<u>34b</u>	1625		2925/ 2825	-	7.77	8.28		3.85	-	313
<u>34c</u>	1660			1780	7.99	8.26			2.33	303

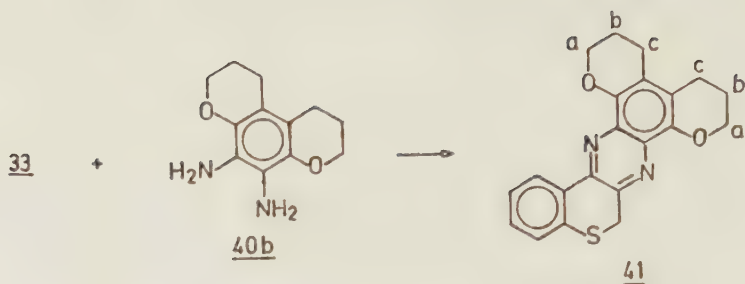
3.2. Umsetzung von 3-Hydroxy-1-thiochromon mit Diaminen

Vinot und Maitte [29] erhielten bei der Kondensation von Chromandionen oder Isonitrosochroman-4-onen mit o-Phenylendiamin (40a) 6-H-Benzopyranochinoxaline. Ich setzte deshalb 3-Hydroxy-1-thiochromon (33) ebenfalls mit 40a um und erhielt eine gelbe kristalline Substanz:



Im IR-Spektrum von 39 war die OH-Bande von 33 verschwunden, das ^1H -NMR-Spektrum zeigte außer den Aromatensignalen (dd bei 8.52 ppm, m von 8.23 - 7.27 ppm) die S-CH_2 -Gruppe bei 4.30 ppm mit einem Singulett an, das im Vergleich zur sauerstoffanalogen Verbindung um 0.9 ppm zu höherem Feld verschoben lag.

33 reagierte mit dem Dipyrano-phenylendiamin (40b) [30] zum Chinoxalin-Derivat 41.



Im IR-Spektrum fehlt auch hier die OH-Bande.

Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale für die Methylenprotonen a, b und c und die S-CH_2 -Gruppe folgendermaßen zuzuordnen: a absorbiert zusammen mit den S-CH_2 -Protonen als Multipllett zwischen 4.57 und 4.23 ppm, c als Tripllett bei 2.75 ppm und b als Multipllett zwischen 2.40 und 2.00 ppm.

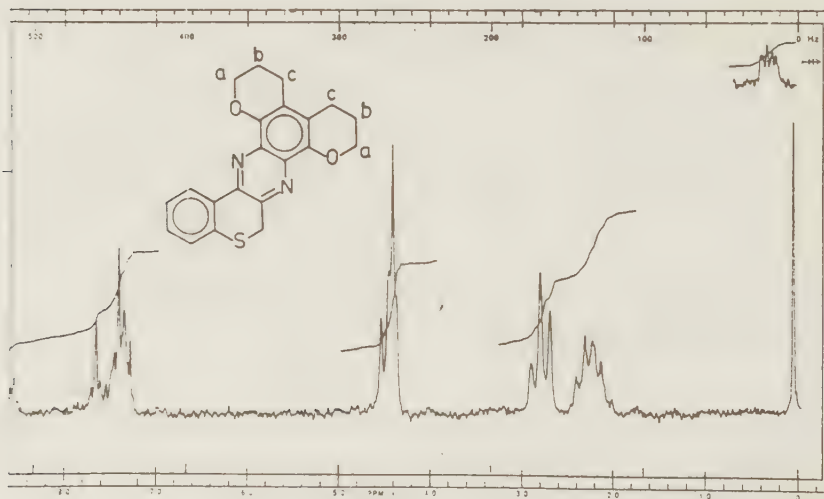


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von 41 in CDCl_3

Massenspektrum ($M^+ = m/e$ 362) und Analysen schließen ebenfalls die Bildung eines nichtcyclischen Azomethins oder eines aus zwei 1-Thiochromon-Molekülen und einem Diamin gebildeten Kondensationsprodukts aus.

3.3. Reaktion von 3-Hydroxy-1-thiochromon mit Diazoniumsalzen

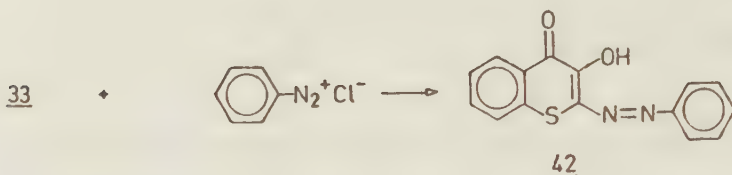
3-Hydroxy-1-thiochromon (33) sollte als reaktive Methylenverbindung in 2-Stellung durch elektrophile Reagentien substituierbar sein:



Demnach müßte eine Kupplung von 33 mit Diazoniumsalzen möglich sein.

Diese Azoverbindungen könnten zu Hydrazinderivaten hydriert und dann als Ausgangsstoffe zur Synthese von Pyrazolon-Derivaten benutzt werden. Man würde so vielleicht zu N-Thiochromonyl-substituierten Pyrazolonen mit Phenazon- oder Butazolidin-ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften gelangen. Chromone sind sowohl am Benzolring [31], [32] wie auch am Pyronring [33] durch eine Azogruppe substituiert worden. Beim 1-Thiochromonol (33) gelang mir in Eisessig/Natrium-

acetat die Darstellung der Azoverbindung 42:



Das IR-Spektrum zeigt, daß 42 vorwiegend in der Azoform I vorliegt:



Bei 3290 cm^{-1} tritt eine deutliche OH-Bande, bei 1615 cm^{-1} die Thiochromoncarbonylabsorption auf; eine weitere C=O-Bande fehlt. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt bei 8.57 ppm ein Doppeldublett für das Periproton und zwischen 8.13 und 7.46 ppm Multipletts für die übrigen aromatischen Protonen. Ein Signal für das olefinische C_2 -Proton fehlt.

Ich wollte nun durch Hydrierung der Azoverbindung 42 das Hydrazinderivat 43 darstellen:

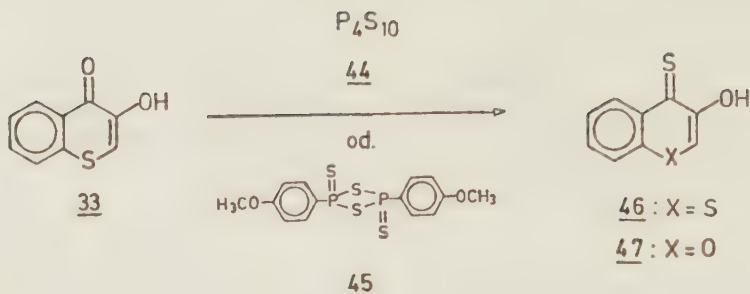


Es konnte zwar die dunkelrote Lösung von 42 durch Hydrierung mit Pd/C unter Aufnahme der äquimolaren Menge Wasserstoff entfärbt werden, das entstandene Hydrazin wurde aber an der Luft sofort wieder zum Azofarbstoff aufoxidiert.

Die Azoverbindung 42 konnte jedoch, wie später gezeigt werden soll, zum 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromon (88) gespalten werden.

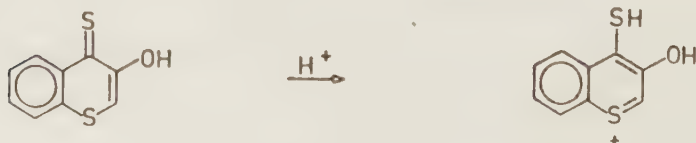
3.4. Synthese von 3-Hydroxy-1-thiochromen-4-thion

Die bei 4-Pyronen und beim 3-Hydroxychromon durchgeführte Überführung in 4-Thionverbindungen durch Reaktion mit Tetraphosphor-decasulfid (44) gelang auch beim 3-Hydroxy-1-thiochromon (33). Durch Umsetzung von 33 mit 44, besser jedoch nach einer neueren Methode von Lawesson [34] mit dem Dithiophosphetandisulfid (45) erhielt ich ein rotbraunes, kristallines Produkt, daß sich den Spektren nach als Dithio-Derivat erwies.



Im IR-Spektrum ist die Carbonylbande von **33** verschwunden. Die wegen stärkerer Polarisierung der Thiocarbonylgruppe und damit verbundener zunehmender Chelatisierung nur schwach ausgeprägte OH-Bande liegt bei kleinerer Wellenzahl (3000 cm^{-1}) als beim 3-Hydroxy-1-thiochromon (**33**) (3300 cm^{-1}); bei 1150 cm^{-1} tritt eine kleine C=S-Bande auf.

Im 1H -NMR-Spektrum (in $CDCl_3$) zeigt die Hydroxylgruppe bei 9.10 ppm ein Singulett, das mit dem Signal des periständigen Protons am C_5 (dd, 1 H) zusammenfällt und nach D_2O -Zusatz verschwindet. Das Vinylproton am C_2 absorbiert bei 7.5 ppm. Während das Signal des C_5 -Protons, in CF_3COOD aufgenommen, bei 8.8 ppm (dd, 1 H) zu finden ist, tritt das C_2 -Singulett bei 9.2 ppm auf, eine Verschiebung, die sich durch die Protonierung der Thio-Carbonylgruppe und Bildung eines Pyryliumsalzes erklären läßt:



Der Ersatz des Carbonylsauerstoffes durch Schwefel hat eine starke bathochrome Verschiebung des Hauptbandenmaximums zur Folge: im UV-Spektrum von 46 liegt das Hauptmaximum bei 456 nm ($\log \epsilon = 4.50$), gegenüber 371 nm ($\log \epsilon = 4.06$) im Spektrum von 33; das entspricht den Verhältnissen bei den entsprechenden Chromon-Derivaten 34 [35] (Hauptmaximum 317 nm) und 47 (Hauptmaximum 396 nm).

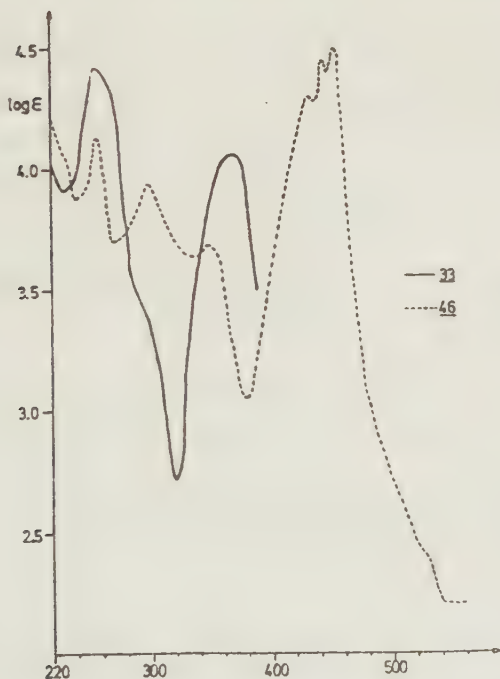
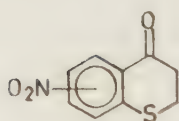


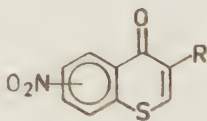
Abb. 4: UV-Spektrum von 33 und 46 in MeOH

3.9. Synthese von 3-Hydroxy-2-nitro-1-thiochromon

Die Darstellung von 1-Thio-4-pyronen und 1-Thiochroman-4-onen mit einer Nitrogruppe am Pyronring wurde bisher nicht beschrieben. Ich fand lediglich Angaben über die Nitrobenzol-Derivate 48, 49 und 50 (die aus den entsprechenden in o-, m- oder p-Stellung substituierten Nitrophenyl-mercaptopropionsäuren gewonnen wurden) [36], [37], [38]. Dargestellt wurde außerdem das schon früher erwähnte 4-Hydroxy-3-nitro-1-thiocumarin (22b) und zwar durch Nitrieren des 4-Hydroxy-1-thiocumarins [23].

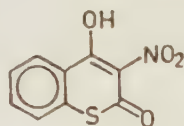


48



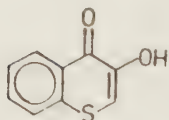
49: R = H

50: R = OH

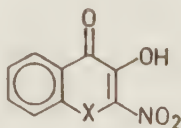
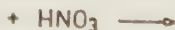


22b

In Anlehnung an die von Eiden und Dölcher [35a] beschriebene Synthese des 3-Hydroxy-2-nitrochromons (51) konnte ich ein Nitro-thiochromon nach dem Behandeln von 33 mit rauchender Salpetersäure in Form gelber Kristalle gewinnen.



33

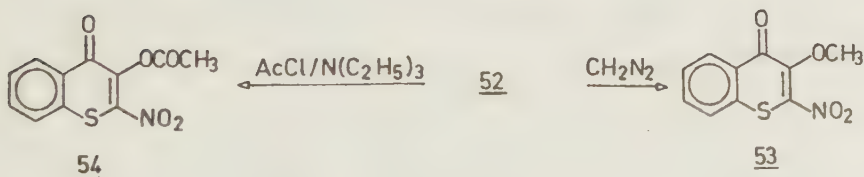


52: X = S

51: X = O

Das IR-Spektrum zeigt die OH-Bande bei 3225 cm^{-1} (51: 3245 cm^{-1}), die Nitrogruppe mit Banden bei 1530 und 1335 cm^{-1} an (51: 1545 u. 1330 cm^{-1}); im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum läßt sich der Sitz der Nitrogruppe durch das Fehlen des H-2-Signals (im Spektrum von 33 bei 7.60 ppm) und durch die Benzolabsorption (H-5 : dd bei 8.33 ppm , H-6,7,8: m bei $7.40 - 8.04\text{ ppm}$) beweisen. (51:H-5 dd bei 8.16 ppm , übrige aromatische Protonen: m von 7.70 7.00 ppm).

Das UV-Spektrum von 52 läßt (im Vergleich zum Spektrum von 33) erwartungsgemäß eine starke bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums um 50 nm nach 421 nm ($\log \epsilon = 3.20$) erkennen. Die sauerstoffanalogen Verbindungen zeigen etwas geringere Unterschiede: Verschiebung um $\sim 30\text{ nm}$.



(52) ließ sich wiederum mit Diazomethan zum orangefarbenen Methoxyl-Derivat 53 umsetzen, mit Acetylchlorid/Triethylamin bei Zimmertemperatur entstand der Ester 54 in Form gelber Kristalle.

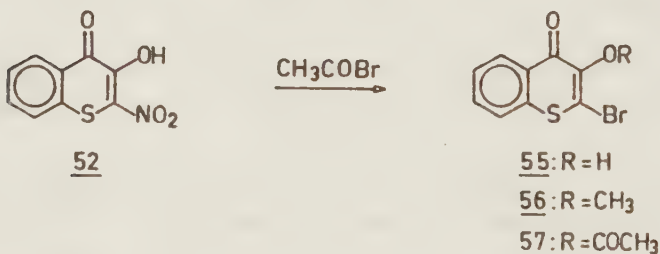
In den Spektren von 53 und 54 fehlt die OH-Bande, die Nitrobanden erscheinen bei 1530 und 1330 cm^{-1} (53) bzw. 1540 und 1340 cm^{-1} (54). Das Spektrum von 54 zeigt außerdem bei 1785 cm^{-1} eine deutliche Esterabsorption.

Die Methoxylgruppe von 53 tritt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 4.18 ppm

(s, 3H), die Acetylgruppe von 54 bei 2.57 ppm (s, 3H) auf. Eine Chelatbildung wie bei 52 ist nicht mehr möglich. Deshalb ist das Hauptmaximum im UV-Spektrum hypsochrom verschoben: 53 : 358 nm ($\log \epsilon = 3.51$), 54 : 391 nm ($\log \epsilon = 3.71$).

3.6. Synthese von 2-Brom-3-hydroxy-1-thiochromon

Nach dem Behandeln des Nitro-Derivates 52 mit überschüssigem Acetylbromid bei Raumtemperatur ließ sich eine kristalline Substanz isolieren, die im Gegensatz zu 52 fast farblos war. Im IR-Spektrum ist neben einer scharfen OH-Bande das Fehlen von Nitrogruppen-Absorptionen bemerkenswert. Die Elementaranalysen zeigen, daß die Verbindung stickstofffrei war, aber Brom enthielt, dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nach (Fehlen des C_2 -Protons, Signal für vier aromatische Protonen) war das 2-Brom-Derivat 55 entstanden.



55 ließ sich mit Diazomethan zum Methoxy-Derivat 56 umsetzen. Mit Acetylchlorid oder Acetanhydrid entstand der Ester 57, der auch durch Erwärmen von 52 in Acetylbromid erhalten wurde. Die IR-Spektren zeigen für Verbindung 57 eine Ester-

bande bei 1732 cm^{-1} , eine Thiochromoncarbonylabsorption bei 1668 cm^{-1} , für 56 eine C=O-Bande bei 1640 cm^{-1} .

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 57 erscheint bei 2.43 ppm das Acetylgruppensignal, im Spektrum von 56 das Singulett für die Methoxyprotonen bei 4.00 ppm .

Ein weiterer Beweis für das Fehlen der Nitrogruppe ist die hypsochrome Verschiebung der Hauptmaxima in den UV-Spektren der Bromverbindung 55 und seines Acetyl-Derivates 57 im Vergleich zu den Hauptmaxima des Nitrothiochromons 52 und seines Acetyl-Derivates. Die Acetylverbindungen sind gegenüber den Hydroxy-Derivaten jeweils um etwa 30 nm hypsochrom verschoben.

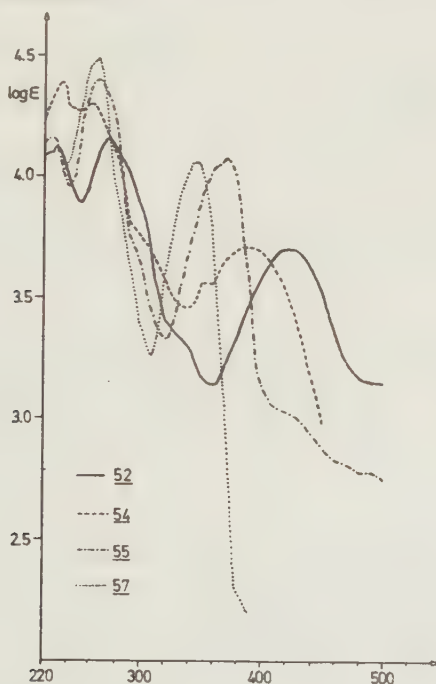


Abb. 5: UV-Spektren von 52, 54, 55, 57 in MeOH

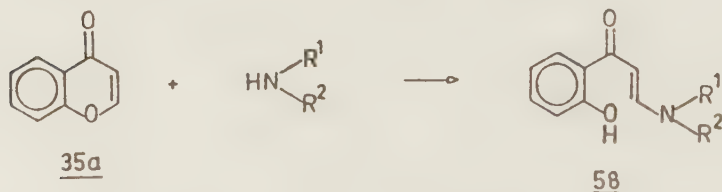
Die Anwesenheit von Brom zeigen auch die Massenspektren: die Peaks aller bromhaltigen Bruchstücke sind durch zwei Masseneinheiten getrennt.

3.7. Umsetzung von 2-Brom-3-methoxy- bzw. 2-Brom-3-hydroxy-1-thiochromon mit Aminen

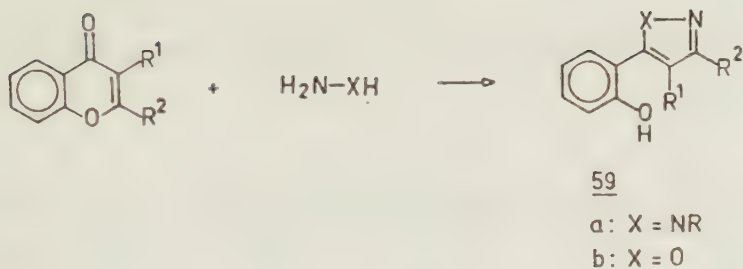
Als vinyloge Lactone reagieren Chromone mit nucleophilen Reagentien bevorzugt am C₂-Atom:



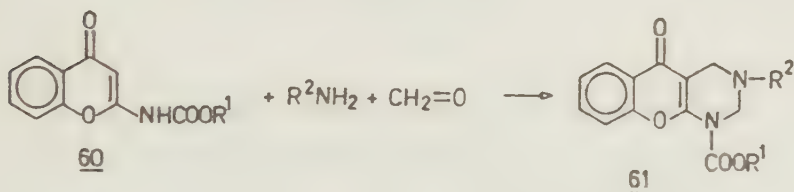
Mit primären und sekundären Aminen wird dabei der Pyronring unter Bildung von Enaminoketonen 58 aufgespalten [39].



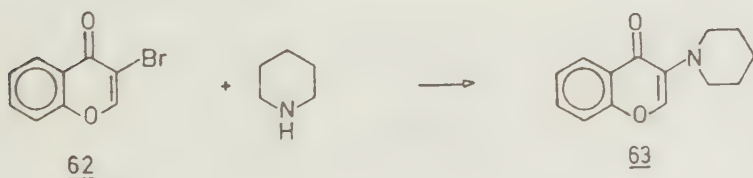
Mit Hydrazinen oder Hydroxylamin können sich nach der Spaltung des Pyronrings Pyrazole 59a oder Isoxazole 59b [40] bilden.



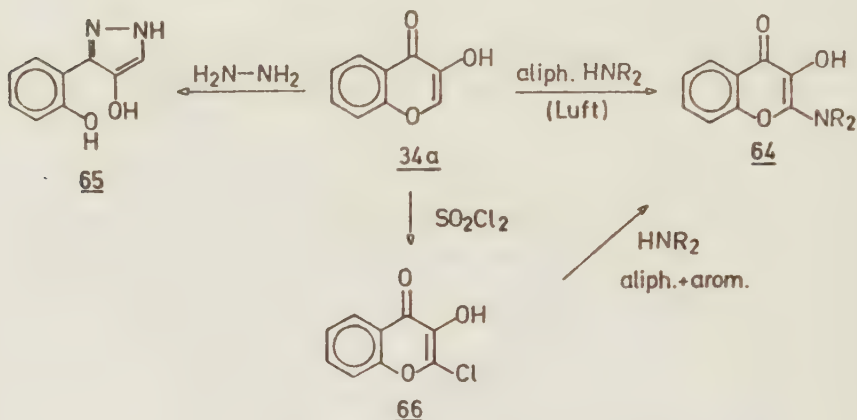
Erhitzt man 2-Acylaminochromone (60) mit einem primären Amin und Formaldehyd so unterbleibt die Aufspaltung und es bildet sich ein Chromono [2,3 - d] tetrahydropyrimidin (61) [41].



Ohne Chromonringspaltung sollen sich auch 3-Halogenchromone (62) mit sekundärem Amin umsetzen, mit Piperidin z.B. soll das 3-Piperidinochromon (63) entstehen [42]:



Eiden und Dölcher [25] erhielten nach dem Erhitzen von 3-Hydroxychromon (34a) mit sekundären Aminen an der Luft 2-Amino-3-hydroxychromone (64):



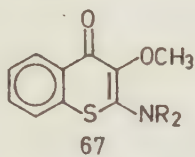
Die Umsetzung gelang nicht mit primären aliphatischen oder aromatischen Aminen. Mit Hydrazinhydrat dagegen reagierte 34 unter Bildung des Pyrazolderivates 65.

Das aus 34a darstellbare 2-Chlor-3-hydroxychromon (66) reagierte mit primären und sekundären aromatischen und aliphatischen Aminen zu den 2-Amino-3-hydroxychromonen (64).

3.7.1. Darstellung von 2-Amino-3-methoxy-1-thiochromon-Derivaten

In Analogie zu dieser Umsetzung erhitzte ich 2-Brom-3-hydroxy-1-thiochromon (55) mit sekundären cyclischen Aminen, erhielt jedoch keine einheitlichen Reaktionsprodukte. Deshalb versuchte ich diese Umsetzung mit dem Methylether 56 und erhielt nun farblose

kristalline Substanzen, deren Analysen- und Spektrendaten eindeutig für 2-Amino-3-methoxy-1-thiochromone (67) sprechen:



a: $R_2 = (CH_2)_5$

b: $R_2 = (CH_2)_2N(CH_3)(CH_2)_2$

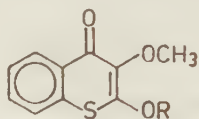
c: $R_2 = (CH_2)_2O(CH_2)_2$

d: $R_2 = (CH_3)_2$

Tabelle 3: IR- und 1H -NMR-Daten von 2-Amino-3-methoxy-1-thiochromon-Derivaten

Verb.	IR-Daten cm^{-1}		1H -NMR-Daten, δ -Werte [ppm] in $CDCl_3$, J=Hz			
	C=C	$-OCH_3$	$-N$ 	$-N$  $-CH_3$	$-N$ 	$-N(CH_3)_2$
<u>67a</u>	1610	3.73	3.63-3.26 (m, 4H) 1.90-1.43 (m, 6H)			
<u>67b</u>	1620	3.80		3.40 (t, 4H, J=5) 2.56 (t, 4H, J=5) 2.37 (s, 3H)		
<u>67c</u>	1612	3.80			4.00-3.66 (m, 4H) 3.65-3.33 (m, 4H)	
<u>67d</u>	1600	3.73				3.17 (s, 6H)

Auch mit Alkoxidionen reagierte 56 ohne Schwierigkeiten und es entstanden die 2,3-Dialkoxy-1-thiochromone 68a und 68b.



68

a: R = CH₃

b: R = C₂H₅

In beiden IR-Spektren erscheint die enolische C=C-Doppelbindung bei 1615 cm⁻¹.

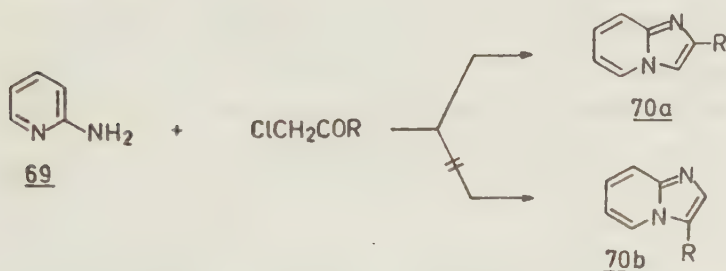
Die ¹H-NMR-Spektren zeigen für beide Substanzen ein Singulett für eine Methoxygruppe bei 3.9 ppm (s, 3H). Das Dimethoxy-Derivat 68a zeigt bei 4.15 ppm ein weiteres Singulett für die dem Schwefel benachbarte Methoxygruppe, die Ethoxyverbindung 68b statt dessen ein Quadruplett von 4.6 - 4.17 ppm (J = Hz) und ein Triplett bei 1.5 ppm (J = 7 Hz).

3.7.2. Darstellung von 1-Thiochromon-pyrimidazol

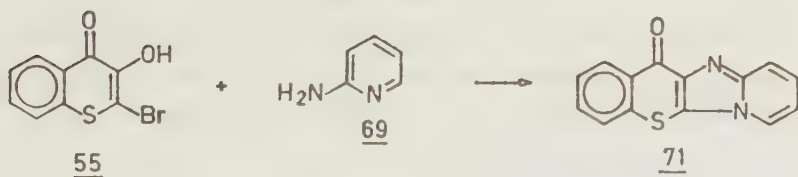
Da 55 mit aliphatischen Aminen nicht reagierte, versuchte ich, mit aromatischen Aminen zum Ziel zu gelangen. Mit Anilin fand jedoch ebenfalls keine Umsetzung statt. Reaktionen von 2-Aminopyridin (69) sind eingehend von Tschitschibabin [43] untersucht worden, der u.a. feststellte, daß sich mit α-Halogen-

ketonen Pyridino-imidazol-Derivate bilden.

Bei dieser Reaktion könnten die Isomeren 70a und 70b entstehen. Tschitschibabin bewies, daß das C-Atom, an dem das Halogenatom sitzt, immer mit dem Ringstickstoff reagierte: es entsteht 70a:



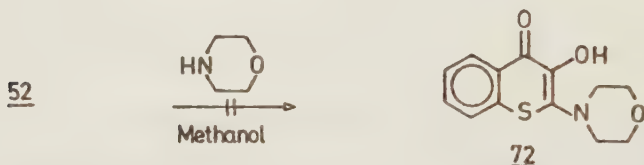
Demnach ist anzunehmen, daß bei der Reaktion von 55 mit 2-Aminopyridin (69) das 1-Benzothiopyrano-[3,2-b]-pyrimidazol (71) entstanden ist.



Im IR-Spektrum ist die Thiochromoncarbonylbande bei 1635 cm^{-1} zu erkennen. Im ^1H -NMR-Spektrum fallen zwei Doppeldubletts bei 8.83 ppm (1 H) und 8.43 ppm (1 H) auf. Sie werden durch das C₅-Proton des Thiochromons und das C₆-Proton des Pyridins hervorgerufen.

3.8. Reaktion von 3-Hydroxy-2-nitro-1-thiochromon mit Aminen

Ich wollte nun überprüfen, ob auch die Nitrogruppe durch Amine verdrängt werden kann und erhitzte deshalb das 3-Hydroxy-2-nitro-1-thiochromon (52) in methanolischer Lösung mit Morpholin. Nach dem Aufarbeiten isolierte ich eine kristalline Substanz, deren intensive gelbe Farbe noch die Anwesenheit einer Nitrogruppe vermuten ließ. Elementaranalyse und Spektrendaten des Reaktionsproduktes sprachen eindeutig gegen eine einfache Substitution unter Bildung von 72:

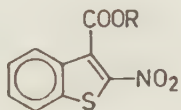


Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak von $M^+ = m/e$ 237 mit Abspaltungen für eine Methoxygruppe (30), Carbonylgruppe (28) und ein Bruchstück mit der Masse 46 für eine Nitrogruppe. Für Verbindung 72 hätte man eine Molekülmasse von $M^+ = m/e$ 263 erwarten sollen.

Im IR-Spektrum fehlt eine OH-Bande; eine Bande bei 1735 cm^{-1} spricht für das Vorliegen einer Estergruppierung.

Im ^1H -NMR-Spektrum fällt die Abwesenheit des typischen Signals für das periständige C_5 -Proton auf (dd im Bereich 8.3 - 8.5 ppm); auch Absorptionen für einen Morpholinsubstituenten fehlen. Außer

einem Multiplett von 8.00 - 7.43 ppm für vier aromatische Protonen erscheint lediglich ein scharfes Singulett bei 4.07 ppm, das aufgrund seiner Lage und Integration für drei Protonen einem Methylester zugeordnet werden kann:



73: R = CH₃

74: R = C₂H₅

Die Vermutung, daß sich unter Ringverengung das Thiophen-Derivat 73 gebildet hatte, wurde durch eine Wiederholung der Umsetzung im Lösungsmittel Ethanol gestützt, ich erhielt dabei den Ethylester 74.

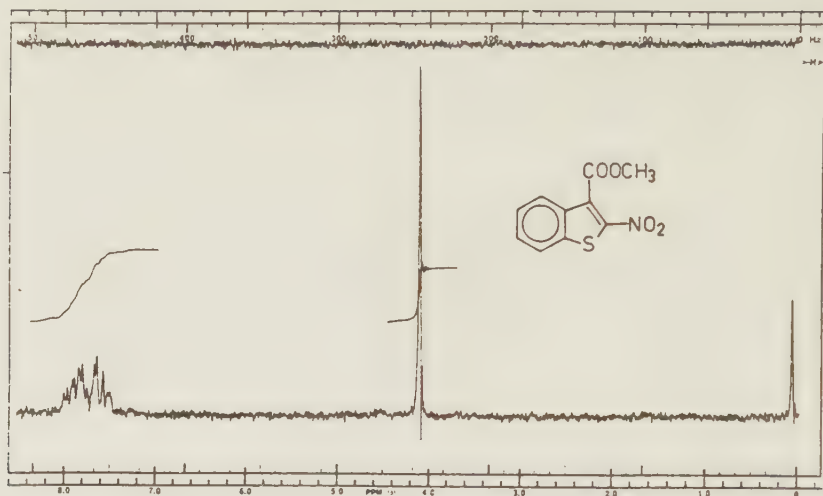


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von **73** in CDCl_3

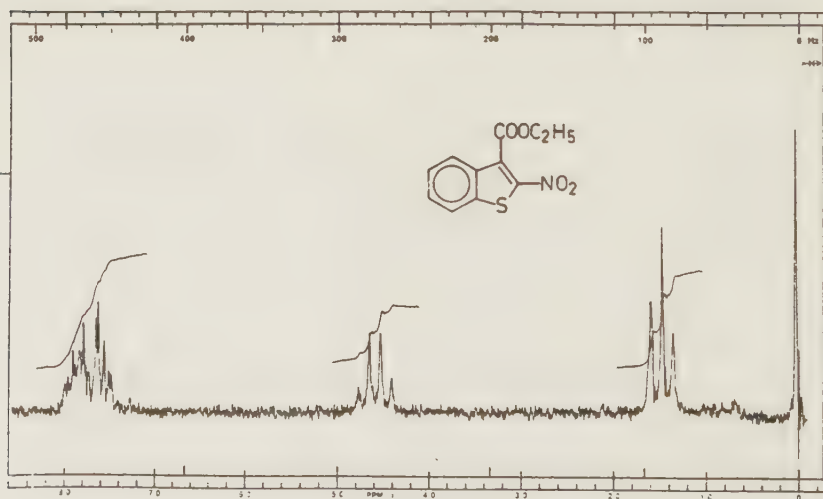
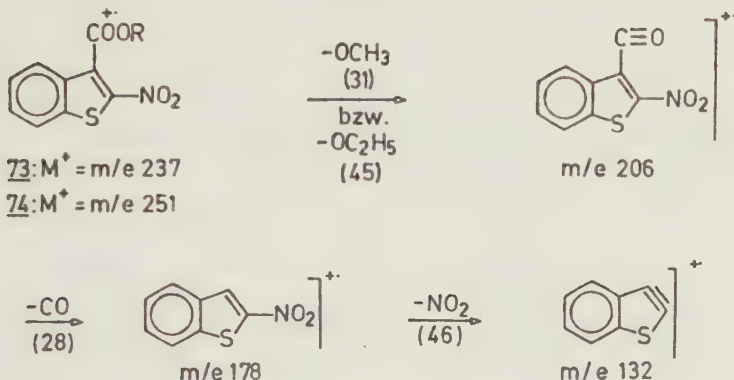


Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von **74** in CDCl_3

Auch die Massenspektren sprechen für die Strukturen 73 und 74:



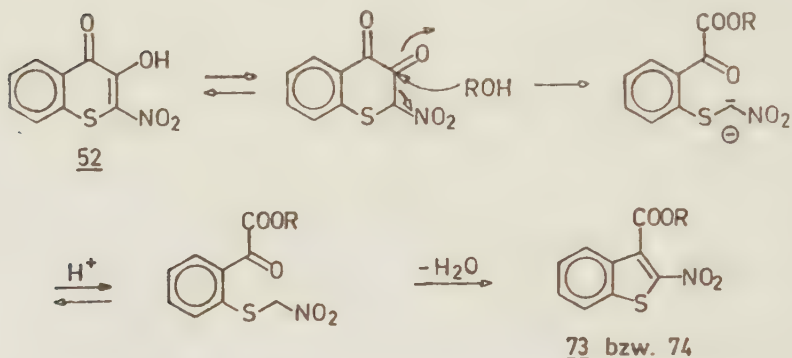
Das weitere Fragmentierungsmuster entspricht dem in der Literatur [44] beschriebenen Abbau des 1-Benzothiophens.

Im IR-Spektrum von 74 fehlt ebenfalls eine OH-Bande; bei 1730 cm^{-1} tritt wieder eine Esterbande auf und das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das Multipllett für vier aromatische Protonen wie im Spektrum von 73 zwischen 8.00 und 7.43 ppm. Jetzt tritt von 4.80 - 4.33 ppm ein Quadruplett für zwei Protonen und bei 1.45 ppm ein Triplet für drei Protonen auf, das Spektrum für 74 zeigt eindeutig die Anwesenheit einer Ethylgruppierung.

Bei der Umsetzung von 52 mit Morpholin ist also, abhängig vom verwendeten Alkohol, der entsprechende 2-Nitro-benzo(b)thiophen-3-carbonsäureester entstanden. Die Basenkomponente ist beliebig variierbar (es wurde sowohl Piperidin als auch Methylpiperazin eingesetzt).

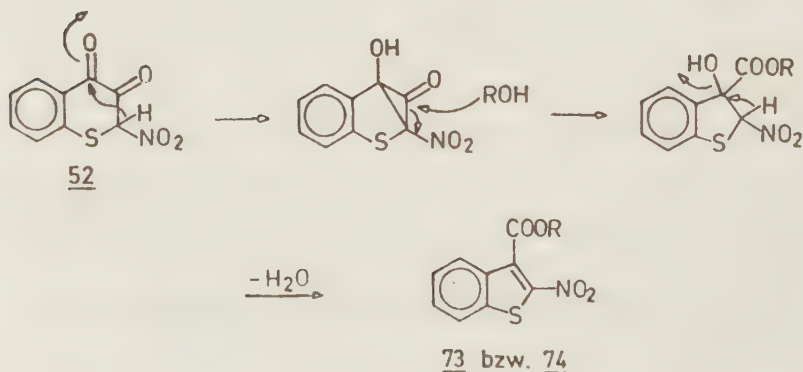
Für die Ringverengung sind folgende Mechanismen diskutierbar:

1. Der Thiochromonring wird durch Angriff des Alkoholmoleküls am C-3 in der Art einer Säurespaltung geöffnet. Der Thiophenring wird anschließend durch Aldolkondensation gebildet:



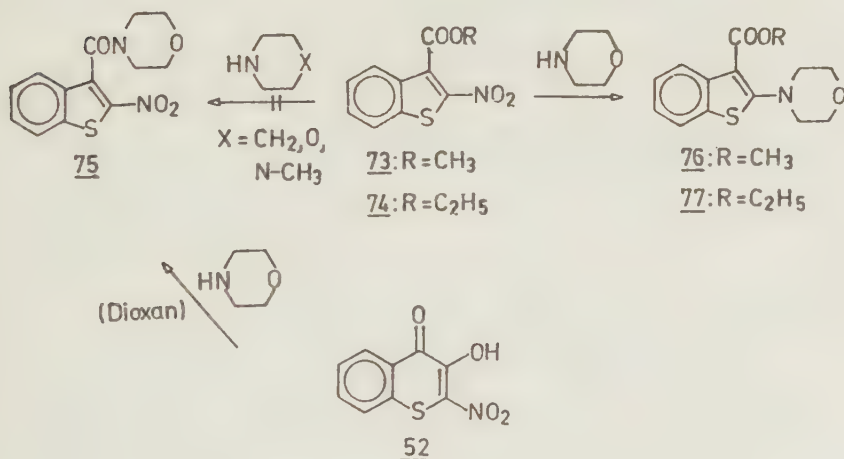
2. In Analogie zu einer Favorskii-Umlagerung wird nach Abspaltung des C - 2 - Protons ein Cyclopropanring gebildet, der durch den Angriff des Alkohols geöffnet wird. Abspalten von Wasser führt dann zum 1-Benzothiophen-Derivat 73 bzw.

74:



Bei der beschriebenen Umsetzung zu 73 bzw. 74 entstand jeweils eine weitere Substanz, die ich im Falle der Reaktion von 52 mit Morpholin in Methanol bzw. Ethanol dickschichtchromatographisch bzw. durch fraktionierte Kristallisation in Form weißer Kristalle isolierte.

Die Vermutung lag nahe, daß neben dem Ester auch ein Säureamid 75 entstanden war. Doch die Farblosigkeit der abgetrennten Substanzen, sowie ihre Analysen und Spektrendaten sprachen gegen diese Annahme.



Das Massenspektrum zeigt für 76 einen Molekülpeak von $M^+ = m/e$ 277 (77 : $M^+ = m/e$ 291) mit folgender Abspaltung für eine Methoxygruppe mit der Masse 31 (77 : Ethoxygruppe mit der Masse 45) zum Fragmentation m/e 246. Die weitere Fragmentierung ist in beiden Spektren vollkommen identisch und führt unter

C=O-(28) und Morpholinverlust (85) zum 1-Benzothiophen-Kation m/e 133. Der weitere Abbau entspricht wieder dem Abbau des Benzothiophens. Ein Bruchstück für eine Nitrogruppe tritt nicht auf.

Beide IR-Spektren lassen eine Esterbande (76 : 1700 cm^{-1} , 77 : 1695 cm^{-1}) erkennen. Banden von tertiären Amiden müßten im Bereich $1670 - 1630\text{ cm}^{-1}$ liegen.

Die ^1H -NMR-Spektren unterscheiden sich lediglich durch die Methoxyl- bzw. Ethoxylabsorptionen: 76: Singulett bei 3.93 ppm, 77: Quadruplett-/Triplettmuster bei 4.37 und 1.43 ppm ($J = 7\text{ Hz}$). Die übrigen Signale sind identisch: dd bei 8.27 ppm (aromatisches Proton in 4-Stellung), m bei 7.7 - 7.1 ppm (drei aromatische Protonen), 4.03 - 3.67 ppm bzw. 3.53 - 3.10 ppm (jeweils vier Protonen, Morpholin).

Demnach ist die Nitrogruppe durch das Amin substituiert worden.

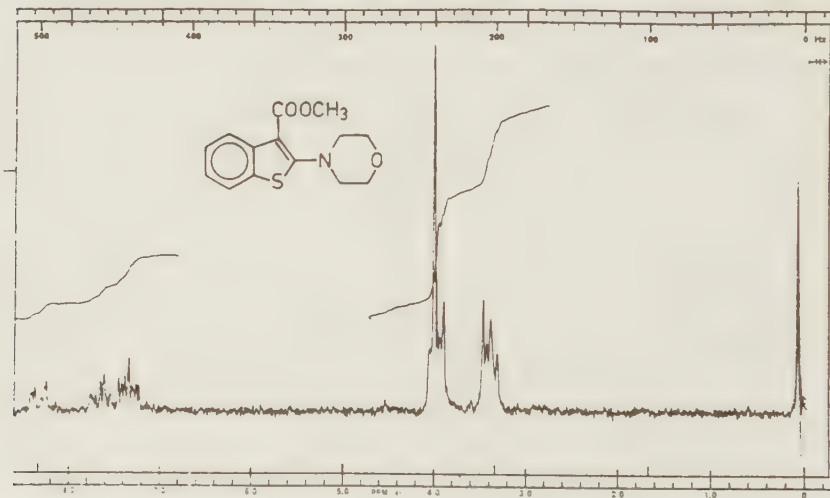


Abb. 8: ^1H -NMR-Spektrum von 76 in CDCl_3

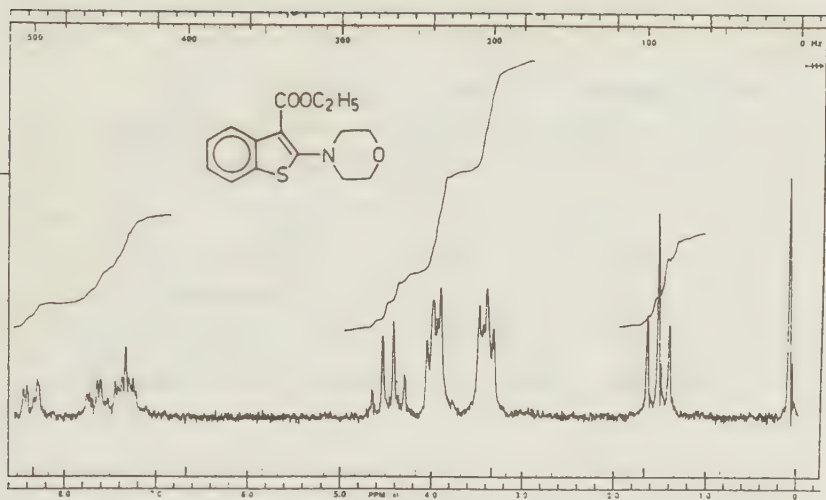


Abb. 9 : ^1H -NMR-Spektrum von 77 in CDCl_3

Um den Einfluß des Lösungsmittels festzustellen, wiederholte ich die Umsetzung von 52 mit Morpholin in Dioxan bzw. ohne Lösungsmittel. Auch hier erhielt ich jeweils gelbe Kristalle, deren Molekülpeak mit $M^+ = m/e$ 292 wiederum nicht mit dem für Formel 72 zu erwartenden Molekulargewicht (263) übereinstimmte. Die Farbe der Substanzen, die Abspaltung von Bruchstücken mit den Massen 85 und 46 sprechen für die Anwesenheit sowohl einer Morpholin- als auch einer Nitrogruppe.

Die IR-Spektren zeigen bei 1632 cm^{-1} eine ausgeprägte Bande, die einer tertiären Amidgruppe zugeordnet werden kann.

In den ^1H -NMR-Spektren tritt kein periständiges Proton auf,

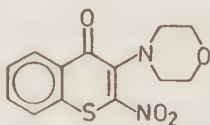
zwischen 8.00 und 7.43 ppm absorbieren vier aromatische Protonen als Multipllett, zwischen 3.76 und 3.46 ppm bzw. 3.40 und 3.13 ppm jeweils vier Protonen ebenfalls als Multipllett.

Den Spektren nach ist diesmal das Amid 75 entstanden.

Da möglicherweise der Donatoreffekt der Hydroxygruppe in 3-Stellung von 52 einen nucleophilen Austausch der Nitrogruppe verhindert hat, setzte ich den Methylether 53 in Methanol mit Morpholin um und isolierte eine ziegelrote kristalline Substanz, deren Farbe (UV-Spektrum mit Hauptmaxima bei 495 u. 490 nm: $\log \epsilon = 3.73$) und Massenspektrum - Molekülpeak von $M^+ = m/e$ 292 und Fragmente bei m/e 234 und m/e 188-für das Verbleiben von Morpholin und Nitrogruppe im Molekül sprechen.

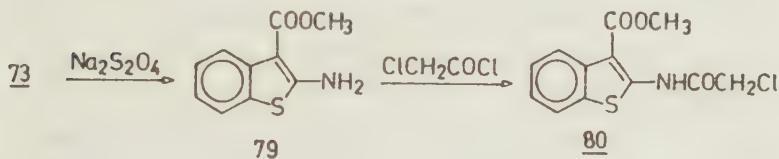
Im IR-Spektrum erscheint bei 1645 cm^{-1} eine Bande für α , β -ungesättigte Carbonylverbindungen.

Das ^1H -NMR-Spektrum mit Signalen bei 8.40 ppm (dd für ein Periproton), zwischen 7.70 und 7.37 ppm (m für drei aromatische Protonen), zwischen 4.03 und 3.67 bzw. 3.43 und 3.13 ppm (für je vier Protonen, Morpholin) paßt gut zur Enamin-Struktur 78, d.h. nun ist die Methoxylgruppe gegen das Amin ausgetauscht worden.



78

Die Anwesenheit der Nitrogruppe in 73 bzw. 74 konnte auch durch Reduktion mit Natriumdithionit zum Aminoderivat 79 bewiesen wurde.



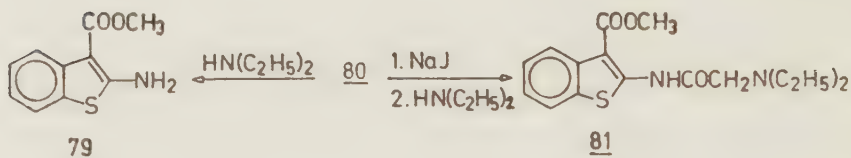
Das IR-Spektrum zeigt eine Esterbande bei 1700 cm^{-1} .

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum tritt bei 8.12 ppm ein Doppeldublett für ein aromatisches Proton, von 7.70 - 7.00 ppm ein Multiplet für drei aromatische Protonen auf. Bei 6.5 ppm erscheint ein breites Singulett, das nach D_2O -Zusatz verschwindet, bei 4.00 ppm ein scharfes Singulett für die Methylestergruppierung. Zur Darstellung einer lidocainähnlichen Substanz^{*)} setzte ich die Aminoverbindung 79 mit Chloroacetylchlorid um und erhielt 80.

* Dialkylaminoalkylester von Benzo(b)thiophen-2-carbonsäuren sind nützliche Arzneimittel mit blutdrucksenkender, antiviraler und antifungaler Wirkung [45]. Derivate von Benzo(b)thiophen-2-carbonsäureamiden zeigen lokalanästhetische und analgetische Aktivität [46]. Einige Benzothiophencarbaminsäure-Derivate zeigen pestizide, fungizide und insektizide Wirksamkeit [47]. M.Perrissin [48] berichtete über die analgetische Wirkung von 4,5,6,7 - Tetrahydrobenzo(b)thiophen-3-carbonsäuren, die von vergleichbarer Größenordnung wie Acetylsalicylsäure oder Oxyphenbutazon sind.

Im IR-Spektrum fallen Banden bei 3380 cm^{-1} (Amid-Bande), 1685 (Esterbande) und 1660 cm^{-1} (assoziierte Amid-Bande) auf. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt das NH-Proton bei $12,53\text{ ppm}$, das durch D_2O -Zusatz verschwindet, die aromatischen Protonen bei $8,3\text{ ppm}$ (dd, 1H) und zwischen 7.70 und 7.23 ppm (m, 3 H). Die CH_2 -Gruppe erscheint als Singulett bei 4.30 ppm , die Methoxygruppe bei 4.03 ppm .

Da 80 bei der Umsetzung mit Diethylamin in Ethanol teilweise unter Bildung des Aminoderivates 79 und Chloracetamid spaltete, wiederholte ich die Reaktion bei Anwesenheit von Natriumjodid und erhielt ausschließlich das gewünschte Aminoacetamido-Derivat 81:

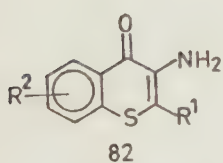


IR-Spektrum: NH-Bande bei 3180 cm^{-1} , Amidbande bei 1678 cm^{-1} .

^1H -NMR-Spektrum: bei 12.63 ppm erscheint das NH-Signal (D_2O -Zusatz tauscht das Signal aus); auch hier tritt, wie bei allen 2-Amino-benzo(b)thiophen-Derivaten das C_4 -Proton auf (dd bei 8.37 ppm). Die Methoxygruppe wird durch ein Singulett bei 4.05 ppm , die CH_2 -Gruppe durch ein Singulett bei 3.33 ppm , die beiden N-Ethylgruppen durch ein Quadruplett von $2.93 - 2.50\text{ ppm}$, sowie ein Triplett bei 1.17 ppm ($J = 7\text{ Hz}$) wiedergegeben.

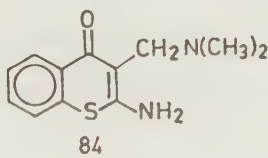
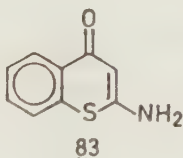
3.9. Synthese von 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromon

Benzopyrone mit Aminogruppen wurden bereits mehrfach dargestellt: F. Bossert [49] beschrieb 1971 die Synthese von 3-Amino-1-thiochromonen (82) durch Cyclisierung von Thiophenol mit α -Acetamino- β -ketocarbonsäureestern und anschließender Hydrolyse der acetylierten Aminogruppe. Eistert und Holzer [50] behandelten Isonitroso-1-thiochroman-4-on (32a) mit Halogenwasserstoffsäuren und erhielten so in 2-Stellung halogensubstituierte 3-Amino-1-thiochromone (82b). 1978 veröffentlichten Zagorevskii und Mitarbeiter [51] die Darstellung von 2-Amino-1-thiochromonen (83) aus o-Benzylmercapto-benzoyl-acetonitril durch Einwirken von Trifluoressigsäure. Durch Umsetzen mit Methylen-bis-dimethylamin konnte das 3-Dimethylaminomethyl-Derivat 84 gewonnen werden.

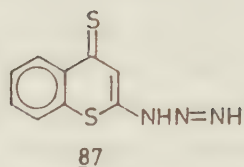
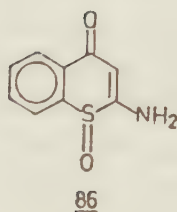
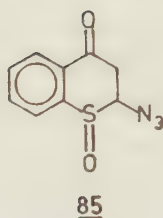


a: $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{Cl}$

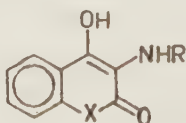
b: $R^1 = \text{Cl}, \text{Br}, R^2 = \text{H}$



Still und Leong [52] erhielten bei der Schmidt-Reaktion von 1-Thiochroman-4-on-1-oxid das 2-Azido-Derivat (85), das bei der Photolyse 2-Amino-1-thiochromon-4-oxid 86 lieferte; durch Behandlung von 85 mit Phosphorpentasulfid entstand das Triazin-Derivat 87.



Beschrieben wurden außerdem die bereits erwähnten 4-Hydroxy-cumarine bzw. -1-thiocumarine (23) mit einer Aminogruppe in 3-Stellung durch Reduktion der entsprechenden Nitroverbindung bzw. Hydrogenolyse der Phenylazoverbindungen [23b].

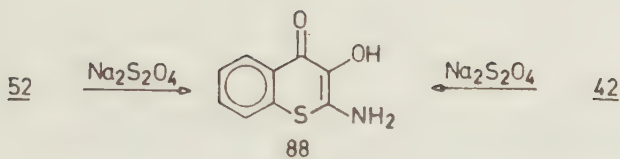


23: X = O, S

R = COCH₃, CONH₂

Zur Darstellung des 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromons (88) setzte ich das Nitro-Derivat 52 in wässriger Suspension mit Natriumdithionit um und erhielt nach dem Aufarbeiten eine fahlgelbe kristalline Substanz, deren Mol-Masse und Analysen zur Formel 88 passen.

Das Amino-Derivat 88 konnte mit Natriumdithionit auch aus 2-Phenylazo-1-thiochromon (42) erhalten werden.



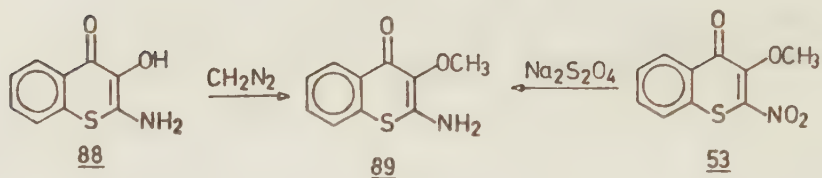
Im IR-Spektrum fallen die bei niedriger Wellenzahl liegende OH-Bande (3200 cm^{-1}) und eine Thiochromoncarbonylbande bei 1622 cm^{-1} auf, die auf eine - im Vergleich zum 3-Hydroxy-1-thiochromon (33) - stärkere C=O/OH-Wasserstoffbrückenbindung hinweisen; diese läßt sich durch die Wechselwirkung zwischen Amino- und Carbonylgruppe erklären:



Ich habe nun die Reaktionsfähigkeit von 2-Amino-3-hydroxy-thiochromon (88) untersucht, das als Enaminoketon, als Keten-N,S-Acetal, als vinyloge Arylsulfensäure und dem 2-Aminophenol ähnlich recht unterschiedliche Eigenschaften besitzen sollte und das außerdem mit der zuletzt genannten Gruppierung eine interessante Ausgangsbasis zur Synthese anellierter 1-Thiochromonsysteme darstellen sollte.

88 reagierte mit Diazomethan zur O-Methylverbindung 89,

die auch durch Reduktion von 53 mit Natriumdithionit erhalten wurde.



Im IR-Spektrum ist die OH-Bande von 88 verschwunden; im Gegensatz zur nichtmethylierten Aminoverbindung zeigen sich jetzt ausgeprägte Absorptionen für die primäre NH_2 -Gruppe bei 3360 und 3295 cm^{-1} und eine zusätzliche Bande bei 3160 cm^{-1} wegen des quasiaromatischen Charakters des Amins.

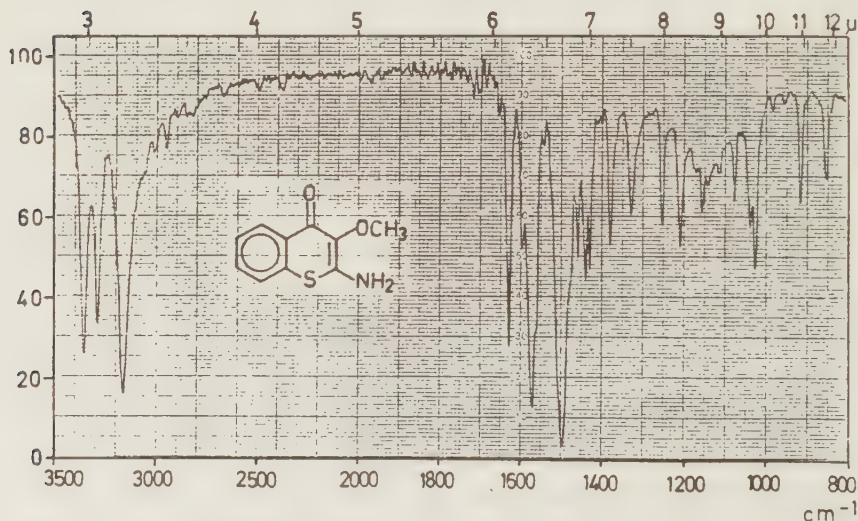
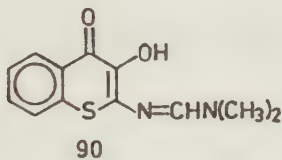


Abb. 10 : IR-Spektrum von 89

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das Methylgruppensignal im Vergleich zur methylierten Nitroverbindung 53 um 0.71 ppm zu höherem Feld verschoben bei 3.47 ppm.

3.10. Darstellung von N-(3-Hydroxy-1-thiochromonyl)-amidinen

Zur Untersuchung der Reaktionsfähigkeit des 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromons (88) - und weil es eine Reihe von physiologisch aktiven Formamidinen gibt*) - habe ich 88 mit Dimethylformamid-dimethylacetal erwärmt und dabei das gelbe Amidin 90 erhalten.

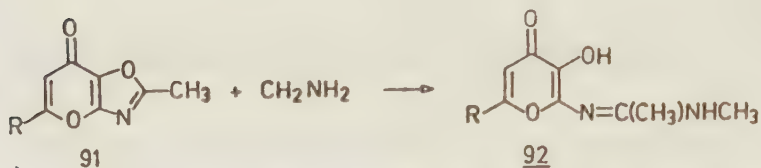


Das IR-Spektrum zeigt bei 3280 cm^{-1} eine OH-Bande und bei 1630 cm^{-1} die Thiochromoncarbonylbande.

Während die Dimethylaminogruppe bei der sauerstoffanalogen Verbindung [35b] im ^1H -NMR-Spektrum (in CF_3COOD) mit zwei Singulettts bei 3.65 und 3.75 ppm auftritt, zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von 90 ein Singulett für die beiden Methylgruppen bei 3.13 ppm. Das Methinproton erscheint mit einem Signal bei 8.2 ppm.

* z.B. sind Anthrachinon-bis-formamidine gegen Trichomonaden sowie gegen E. Histolytica-Infektionen [52] in Ratten und Leberinfektionen in Hamstern wirksam und halogenierte N-Acylformamidine werden als Ascaridiasis-Insektizid verwendet.

2-Amidino-3-hydroxy-pyrone sind bereits beschrieben [53];
z.B. ließ sich das Pyronoxazol 91 mit Methylamin unter
Bildung von 92 aufspalten [54].



3.11. Umsetzung von 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromon mit Säurechloriden

Prinzipiell sollten sich aus 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromon (88) mit Säurechloriden O- oder N-Acyl-Derivate, N,O-Bisacyl-Derivate oder Oxazole darstellen lassen.

Ich setzte 88 in THF mit Acetylchlorid um und erhielt nach dem Aufarbeiten eine farblose kristalline Substanz, deren IR-Spektrum neben einer Bande bei 1615 cm^{-1} eine Amidcarbonylbande bei 1690 cm^{-1} zeigt; eine weitere Carbonylabsorption bei 1745 cm^{-1} spricht für das Vorliegen einer Estergruppe. Im Bereich von $3480 - 3260\text{ cm}^{-1}$ treten verbreiterte Absorptionsbanden auf (NH-Schwingungen).

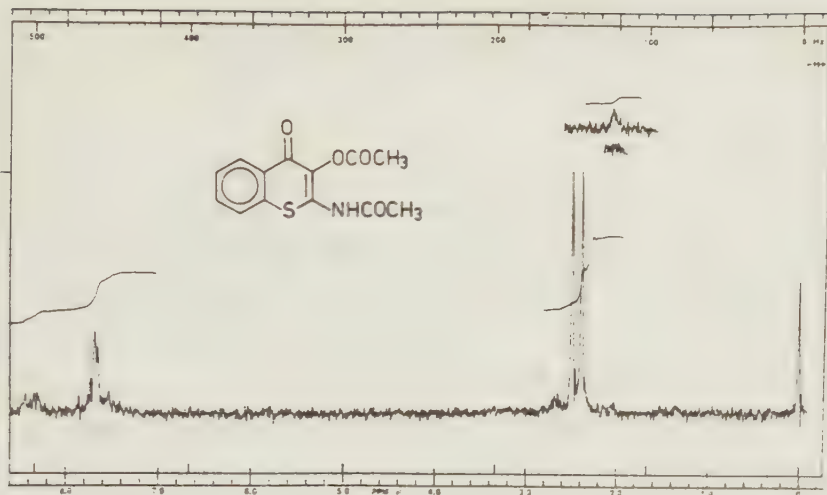


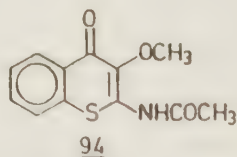
Abb. 11 : ^1H -NMR-Spektrum von 93 in $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$

Die negative Eisen-III-chlorid-Reaktion, das Auftreten von zwei Methylsignalen im ^1H -NMR-Spektrum bei 2.40 ppm (s, 3 H) und 2.30 ppm (s, 3 H), ferner ein verbreitertes Singulett bei 10.3 ppm, das nach D_2O -Zusatz verschwindet, sowie das Massenspektrum mit einem Molekülpeak bei $M^+ = m/e$ 277 und aufeinanderfolgender zweimaliger Ketenabspaltung passen gut zu dem doppelt acetylierten Derivat 93.



Zum Vergleich setzte ich 89 mit Acetylchlorid bzw. Acetanhydrid um und erhielt nach Aufarbeitung eine weiße kristalline Substanz. Das IR-Spektrum zeigt neben einer Bande bei 1668 cm⁻¹ für die Acetylgruppe eine weitere Bande bei 3240 cm⁻¹, die charakteristisch für sekundäre Amine ist.

¹H-NMR-Spektrum mit einem verbreiterten austauschbaren Signal bei 8.80 ppm und einem Singulett bei 2.32 ppm, dessen Integration drei Protonen entspricht und dessen Lage mit der N-Acetylgruppenabsorption von Verbindung 93 übereinstimmt, sowie Massenspektrum mit einmaliger Ketenabspaltung sprechen eindeutig für ein einfach acetyliertes Produkt.



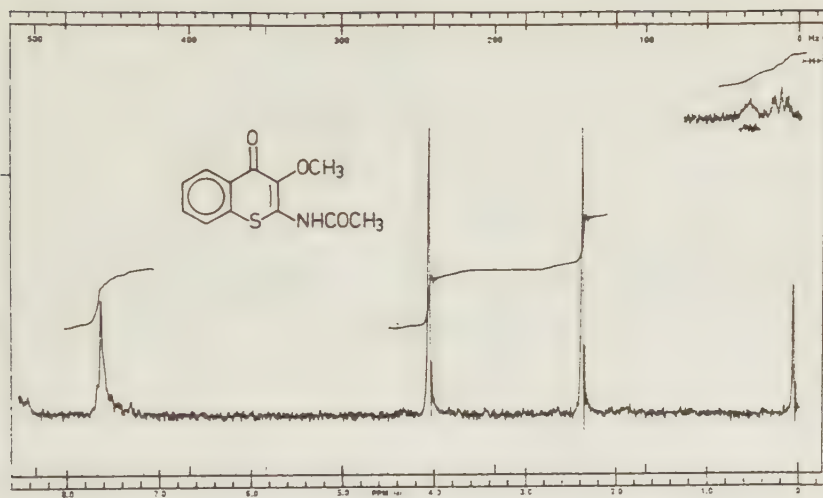
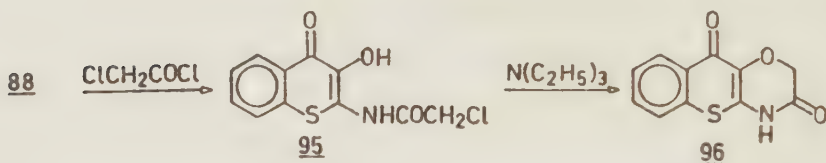


Abb. 12: ^1H -NMR-Spektrum von 94 in CDCl_3

3.12. Darstellung von 1-Thiochromono-1,4-oxazinon

Bei Verwendung von Essigsäureethylester als Lösungsmittel ließ sich mit Chloracetylchlorid aus 88 das 2-Chloracetyl-amino-3-hydroxy-1-thiochromon (95) darstellen.

Dieses cyclisiert in Dioxan beim Erhitzen zur Siedetemperatur mit Triethylamin zum Thiochromono-1,4-oxazinon (96).



Im IR-Spektrum von 96 fehlt die breite Absorptionsbande von 95 bei 3280 cm^{-1} , die durch OH- und NH-Schwingungen hervorgerufen wurde. Die Amidbande liegt im IR-Spektrum des cyclisierten Produktes bei höheren Wellenzahlen (96 : 1765 cm^{-1} , 95 : 1682 cm^{-1}). Die ^1H -NMR-Spektren beider Verbindungen zeigen große Ähnlichkeit: bei $10,73\text{ ppm}$ erscheint ein verbreitertes Singulett, das nach D_2O -Zusatz verschwindet und aufgrund seines Auftretens in beiden Spektren einem Amidproton zugeordnet werden kann. Die der Amidgruppe benachbarte CH_2 -Gruppe absorbiert bei $4,7\text{ ppm}$ (95) bzw. $4,63\text{ ppm}$ (96).

Erwartungsgemäß sind die UV-Maxima von 96 im Vergleich zu 95 leicht hypsochrom verschoben.

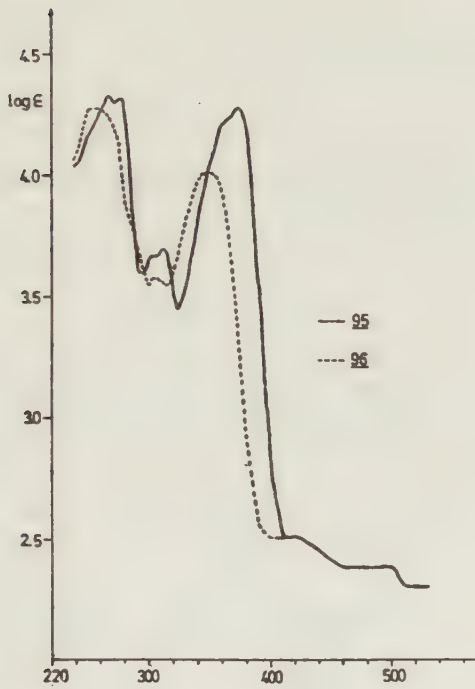


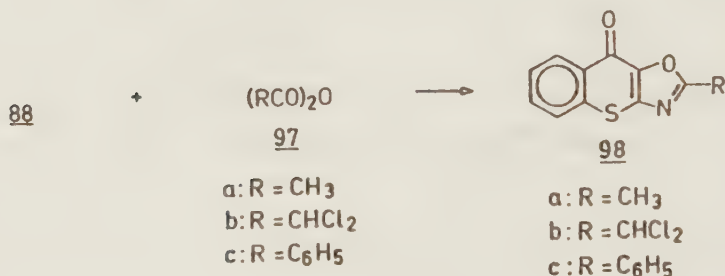
Abb. 13: UV-Spektren von 95 und 96 in CDCl_3

3.13. Einwirkung von Carbonsäureanhydriden: Darstellung von 1-Thiochromono-oxazolen

Der meist begangene Syntheseweg zur Herstellung von Benzoxazol-Derivaten ist die Reaktion von 2-Aminophenolen mit Carbonsäuren, deren Anhydriden oder Chloriden [55], wie bereits Ladenburg 1876 [56] bei der Synthese von 2-Methylbenzoxazol aus Aminophenol und Acetanhydrid gezeigt hat.

Analog reagierte auch 2-Amino-3-hydroxy-1-thiochromon (88).

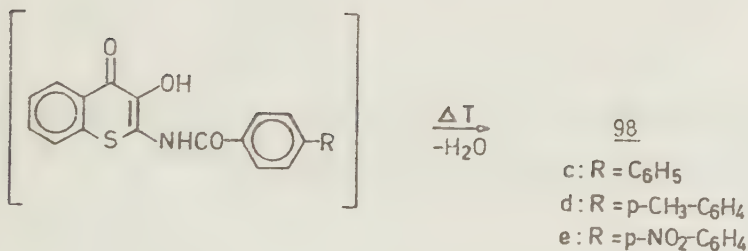
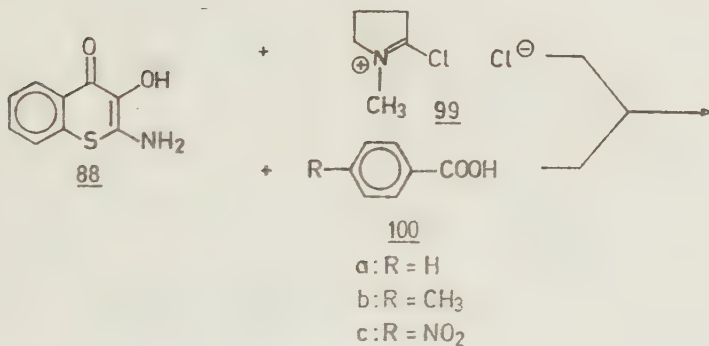
Durch Umsetzung von 88 mit den Anhydriden 97a, b, c konnte ich die 1-Thiochromono-oxazole 98a, b und c darstellen.



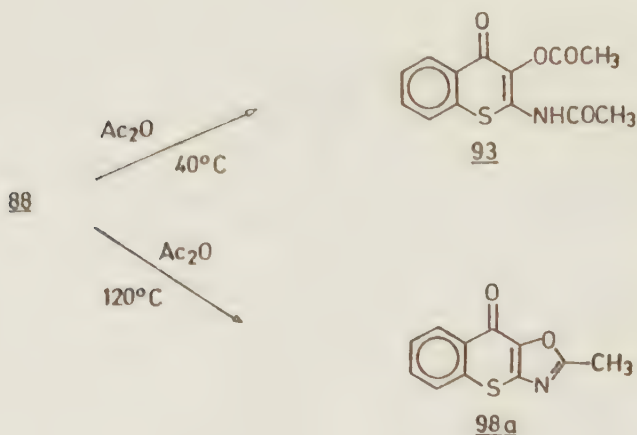
Einwirkung von in situ erzeugten Carbonsäurechloriden

Es ist bekannt, daß α -Chloriminiumchloride, die sich von N-substituierten Carbonsäureamiden ableiten, ausgezeichnete katalytische Eigenschaften besitzen, die u.a. bei der Herstellung von Carbonsäurechloriden angewandt werden. Als Carbonsäureamide können z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder

N-Methyl-2-pyrrolidon und als Chlorierungsmittel Phosgen, Thionylchlorid oder Oxalylchlorid verwendet werden [55]. Ich habe nun das aus N-Methyl-pyrrolidon (NMP) und Thionylchlorid erhaltene 2-Chlor-N-methyl- Δ^1 -pyrroliminiumchlorid (99) bei der Umsetzung von 88 mit Benzoesäure (100a) und substituierten Benzoesäuren benutzt.

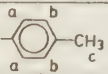


Bei der Umsetzung von 88 mit Acetanhydrid konnte ich, abhängig von der Reaktionstemperatur, zwei verschiedene Produkte isolieren. Beim gelinden Erwärmen der Reaktionspartner erhielt ich ein Produkt, das identisch war mit der N,O-bis-acetylierten Verbindung 93. Stärkeres Erhitzen führte zum gewünschten Oxazol-Derivat 98a.



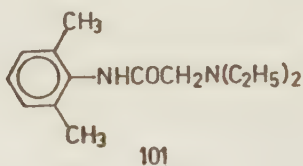
IR- und ¹H-NMR-Daten von 98a-e passen gut zu den angegebenen Formeln und sind Tabelle 4 zu entnehmen.

Tab. 4: IR- und ^1H -NMR-Daten der Benzoxazol-Derivate 98

Verb.	R	IR-Daten cm^{-1}		^1H -NMR-Daten in CDCl_3 ; *) in CF_3COOD δ -Werte [ppm] J = Hz			
		C=O	H-5	$-\text{CH}_3$	$-\text{CHCl}_2$		
<u>a</u>	$-\text{CH}_3$	1650	8.73	2.73			
<u>b</u>	$-\text{CHCl}_2$	1660	8.73		6.87		
<u>c</u>		1650	8.77			a:8.33 b:7.80-7.50	
<u>d</u>		1640	* 8.93				*a:d, 8.17 J=9 b:d, 7.40 J=9 c:2.50
<u>e</u>		1660	wegen zu schlechter Löslichkeit konnte kein NMR-Spektrum angefertigt werden				

3.14. Darstellung von 2-(Amino-acetamido)-3-hydroxy-1-thiochromonen

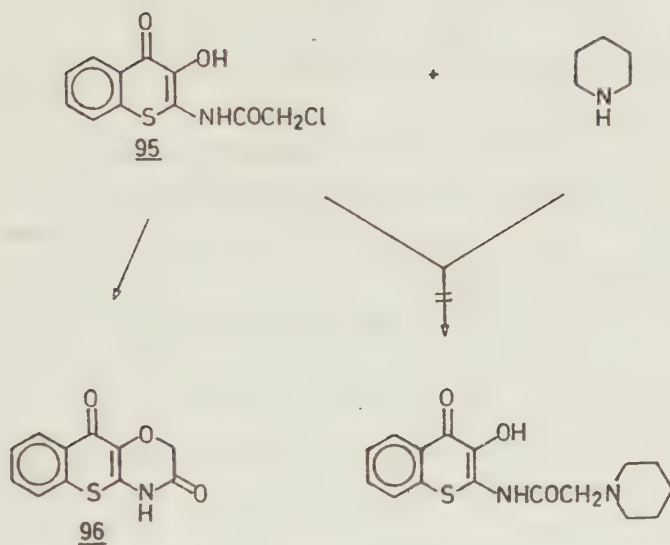
Angeregt durch die lokalanästhetischen und antiarrhythmischen Eigenschaften des Lidocains (101)



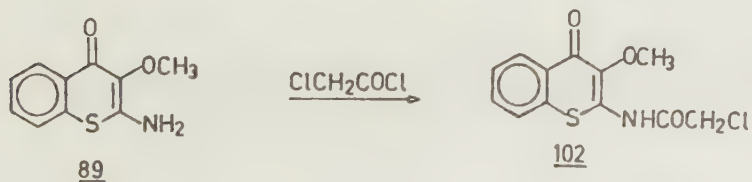
versuchte ich, das 2-Chloracetamido-3-hydroxy-1-thiochromon (95) mit Aminen zu den entsprechenden 2-Amino-acetamido-Derivaten umzusetzen. Nach Löffgen [57] kann man bei lokalanästhetisch wirksamen Substanzen eine Grundstruktur erkennen, die aus einem aromatischen (lipophilen) Teil, einer Verbindungskette und einer Aminogruppe (hydrophil als Ammoniumsalz) besteht.

Da außerdem bei dieser Arzneistoffgruppe auch Phenole und Alkohole zu finden sind, sollte eine lokalanästhetische Wirkung bei entsprechend substituierten 1-Thiochromonen möglich sein.

Bei der Umsetzung des Chloracetamido-Derivates 95 mit verschiedenen sekundären Aminen erhielt ich jedoch - trotz Veränderung von Temperatur und Lösungsmittel - stets nur ein Oxazinon-Derivat, mit Piperidin z.B. 96:

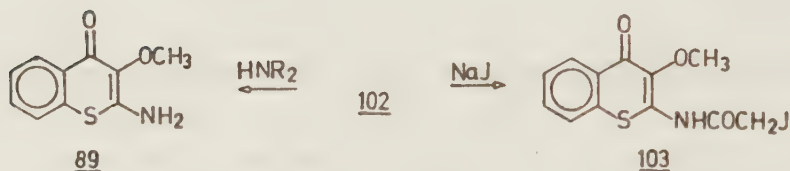


Nach Versuchen, die 3-OH-Gruppe in 95 mit Diazomethan zu verethern, ließen sich nur Zersetzungsprodukte isolieren. Das 3-Methoxy-Derivat 102 konnte jedoch aus dem Aminothiochromon 89 mit Chloracetylchlorid gewonnen werden. Analysen und Spektren der farblosen Substanz stimmen mit der angegebenen Formel überein.



Im IR-Spektrum erscheinen Banden bei 3340 cm^{-1} (Amid I), 1680 cm^{-1} (assoziiertes Amid II) und 1623 cm^{-1} (Thiochromon-CO-Bande) - im Vergleich dazu liegen die Amidbanden beim Benzothiophen-chloracetyl-Derivat (80) bei 3380 bzw. 1660 cm^{-1} .

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das NH-Proton bei 10.83 ppm (80: 12.53 ppm), das nach D_2O -Zusatz verschwindet, das Periproton am C_5 bei 8.33 ppm (dd), die übrigen aromatischen Protonen als Multiplett zwischen $8.00 - 7.35\text{ ppm}$, die CH_2 -Gruppe als Singulett bei 4.56 ppm (80: 4.30 ppm) und die Methoxygruppe als Singulett bei 3.83 ppm (80: 4.03 ppm). Beim Umsetzen von 102 mit Piperidin bzw. Diethylamin spaltete jedoch die Verbindung zum Teil unter Bildung des 2-Amino-Derivats 89 und Chloracetamid^{*}):



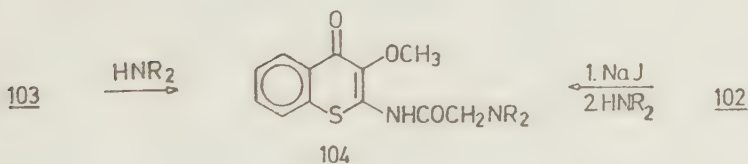
+ $\text{ClCH}_2\text{CONR}_2$

* Diese Spaltungsreaktion wurde bereits bei der Umsetzung von 2-Chloracetylaminobenzo(b)thiophen-3-carbonsäuremethylester (80) mit Diethylamin beobachtet (siehe S. 44).

102 ließ sich aber mit Natriumjodid zum Jodacetamido-Derivat 103 umsetzen; dieses reagierte dann ohne Schwierigkeiten mit Piperidin oder Diethylamin ausschließlich zur Aminoacetamido-Verbindung 104a bzw. 104b.

Die Umsetzung ließ sich auch als Eintopfreaktion von 102 mit Natriumjodid und Piperidin bzw. Diethylamin durchführen.

Schließlich reagierte 102 auch ohne Chlorid/Jodid-Austausch mit Morpholin unter Bildung von 104c.



- a: R = (CH₂)₅
 b: R = (C₂H₅)₂
 c: R = (CH₂)₂O(CH₂)₂

Tab. 5: IR- und ^1H -NMR-Daten der 2-substituierten Acetamido-
3-hydroxy-1-thiochromon-Derivate

IR-Daten cm^{-1}				^1H -NMR-Daten, δ -Werte [ppm] J = Hz, in CDCl_3					
Verb.	-NH-	-NH-C(=O)-	C=O	-NH-	-OCH ₃	-CH ₂ -	-N	-N(C ₂ H ₅) ₂	-N
<u>103</u>	3200	1708	1628	10.87	3.83	4.17			
<u>104a</u>	3260	1710	1620	-	4.03	3.17			2.73-2.40 (m, 4H) 1.90-1.40 (m, 4H)
<u>104b</u>	3260	1698	1625	10.83	3.96	3.23		2.70 (qu, 4H) 1.17 (t, 3H, J=7)	
<u>104c</u>	3300	1715	1620	10.67	4.03	3.25	3.8 (t, 4H J=4.80) 2.67 (t, 4H, J=4.80)		

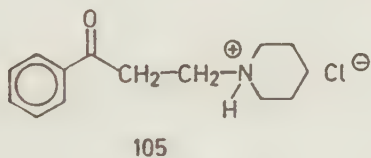
3.15. Darstellung von 2-Aminomethyl-3-hydroxy-1-thio-
chromonen

K. Nádor und J. Pórszász [58] haben bei pharmakologischen Untersuchungen an β -Aminoketonen (Keton-Mannichbasen) festgestellt, daß drei Hauptwirkungen beobachtet werden können, die u.a. von der Art des Ketons abhängen:

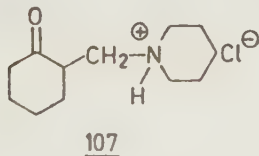
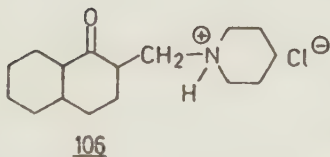
- a) die Antinicotin-Wirkung
- b) eine nicotinartige, respirationssteigernde Wirkung
- c) eine adrenolytische Wirkung

Als typische Repräsentanten dieser Wirkstoffgruppen kann man die folgenden Aminomethyl-Derivate anführen:

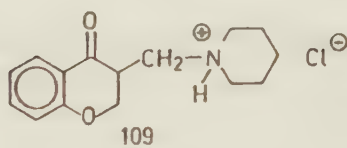
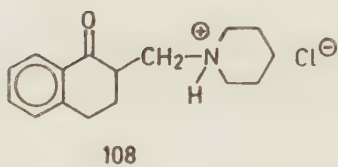
zu a) Salze von Acetophenon-Mannichbasen (105), z.B.:



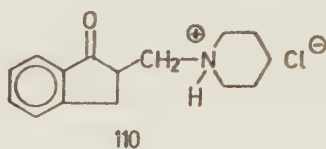
zu b) Decalon- (106) oder Cyclohexanon-Derivate (107):



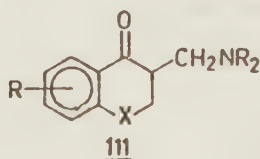
zu c) Tetralon- (108) oder Chromanon-Derivate (109):



Eine Ringverengung läßt die adrenolytische Wirkung verschwinden (110):



Die Darstellung einer Reihe von 3-Chroman-4-on und 1-Thiochroman-4-on-Mannichbasen (111) für die pharmakologische Untersuchung als potentielle Wirkstoffe gegen Amöbeninfektionen wurde von verschiedenen Autoren beschrieben [59]:

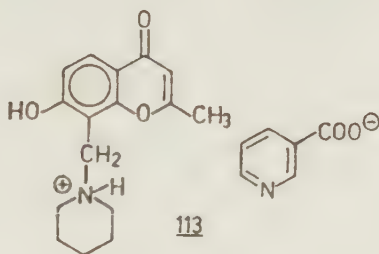
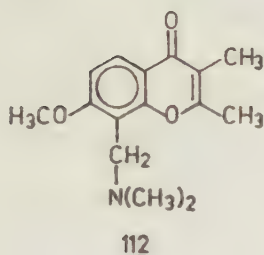


X = O, S

R = Cl, Br, OCH₃

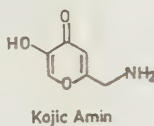
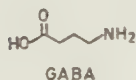
R₂ = Alkyl

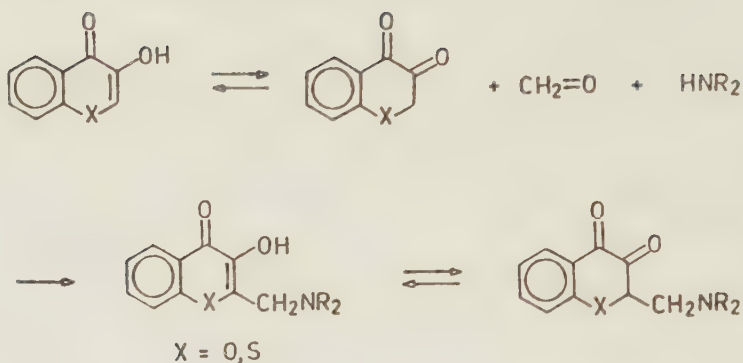
Außerdem wurde bei mehreren Aminomethylchromonen gefunden, daß sie auf das Zentralnervensystem stimulierend wirken [57], z.B. 112 und 113:



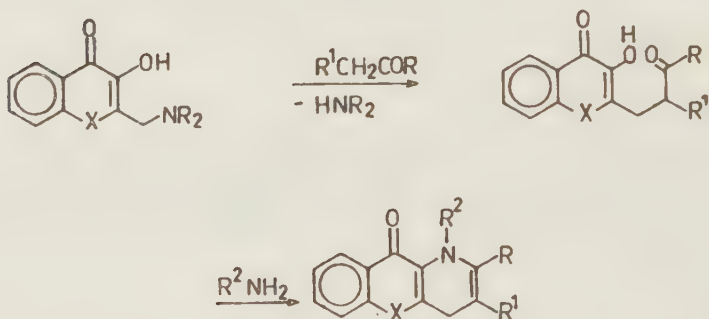
Die physiologischen Aktivitäten von β -Aminoketonen, also von Keton-Mannichbasen, und dabei insbesondere die der Aminoalkylchromanone und -chromone, waren Anlaß für mich, solche Mannich-Reaktionen bei 3-Hydroxy-chromonen und 1-thiochromonen zu untersuchen. Verbindungen dieser Art wurden bisher nicht beschrieben^{*)}.

* Seit längerer Zeit bekannt ist die skelettmuskelrelaxierende Wirkung des 3-Hydroxy-6-amino-pyrone Kojic Amin [60], einem planaren Analogen der γ -Aminobuttersäure (GABA). Kojic Amin ist nahe verwandt dem Muscimol, einem natürlich vorkommenden GABA-mimetischem Vertreter und hat ein sehr ähnliches Wirkungsprofil wie Baclofen.

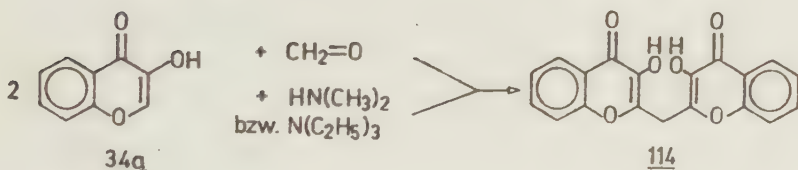




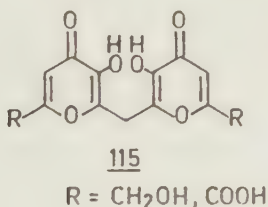
Salzbildung sollte diese Mannichbasen wasserlöslicher und für pharmakologische Versuche besser geeignet machen, und außerdem sollten sich die Mannichbasen über die Einführung CH-acider Verbindungen (Mannich-Robinson-Reaktion) zur Bildung kondensierter, N-analoger Xanthene bzw. Thioxanthene eignen, z.B.:



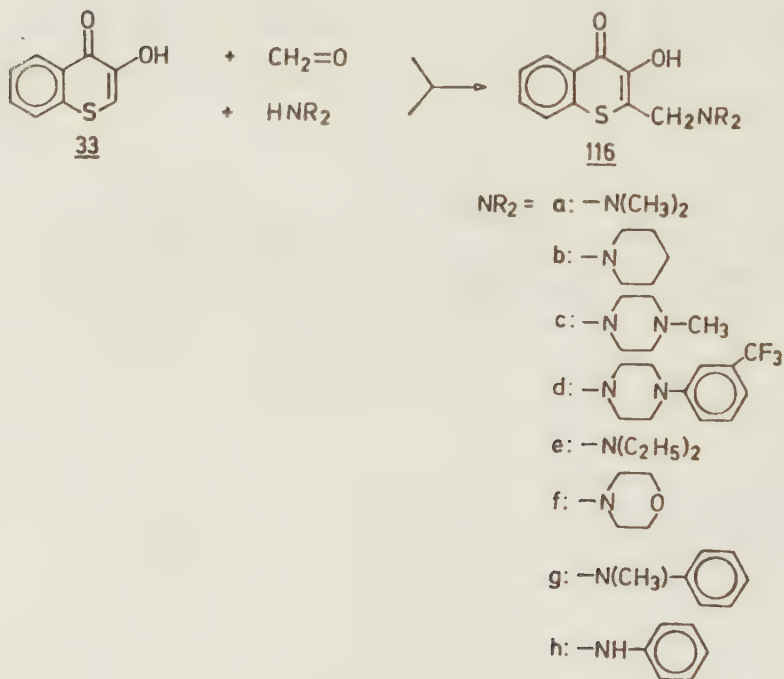
Beim Umsetzen von 3-Hydroxychromon (34a) mit Formaldehyd und sekundärem Amin entstanden trotz vielfacher Abänderung der Reaktionsbedingungen - Lösungsmittel, Temperatur - immer nur Gemische mehrerer Substanzen. Ich konnte schließlich bei der Umsetzung von 34a mit Formaldehyd und Dimethylamin das Methandichromon 114a in schlechter Ausbeute abtrennen und nachweisen. Die Reaktion gelang auch, wenn Triethylamin an Stelle von Dimethylamin verwendet wurde.



Verbindungen solcher Art wurden auch aus 3-Hydroxy-4-pyronen (Kojisäure, Komensäure) dargestellt [61], z.B. 115:



Wunschgemäß verliefen dagegen die Kondensationen mit 3-Hydroxy-1-thiochromon (33), das sich mit Formaldehyd und sekundären sowie primären Aminen, meist in guten Ausbeuten, zu den 2-Aminomethyl-Derivaten umsetzen ließ.

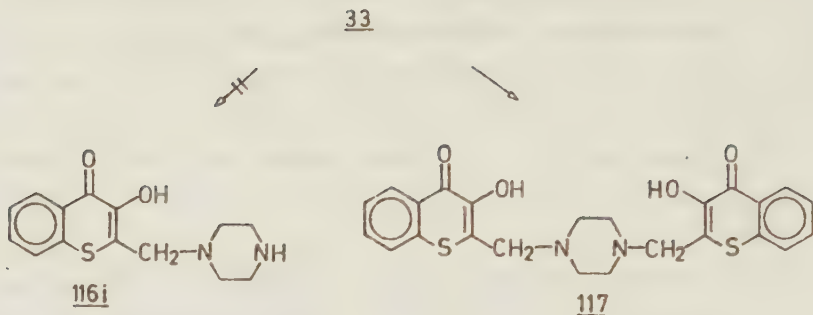


Die so gebildeten Mannichbasen sind hellgelbe, kristalline Substanzen, die mit Eisen-III-Ionen farbige Komplexe bilden und deren Analysen und Spektren zu den vorgeschlagenen Formeln passen; dies sei am Beispiel des Dimethylamino-Derivates 116a erläutert:

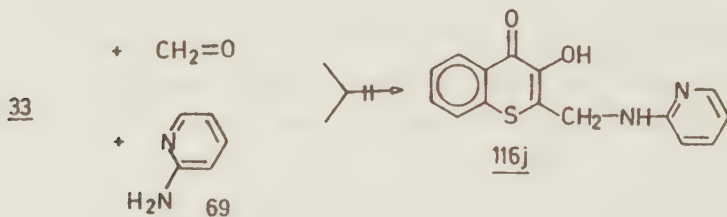
Das IR-Spektrum zeigt neben einer OH-Bande bei 3290 cm^{-1} eine schwache Thiochromoncarbonylabsorption bei 1635 cm^{-1} (H-Brückenbildung).

Im ^1H -NMR-Spektrum (in CDCl_3) ist neben Signalen bei 8.53 ppm (5-H) und 7.73 bis 7.40 ppm (6-, 7-, 8-H) ein OH-Signal bei 6.43 ppm (verschwindet bei D_2O -Zusatz) sowie je ein Singulett für die CH_2 -Gruppe und die beiden Methylgruppen (3.75 bzw. 2.40 ppm) zu beobachten. Im Massenspektrum sind außer dem Molpeak bei $M^+ = m/e\ 235$ Bruchstücke bei $m/e\ 220$ (M^+-15 : CH_3 -Gruppe, $m/e\ 192$ (M^+-43 : Dimethylamin), $m/e\ 178$ (=3-Hydroxy-1-thiochromon) und $m/e\ 162$ (=1-Thiochromon), bemerkenswert.

Mit Piperazin und Formaldehyd setzte sich 33 zweimal um, die einfache Mannichbase war aus dem Reaktionsgemisch nicht isolierbar. Das IR-Spektrum zeigt bei 3300 cm^{-1} eine OH-Bande, neben dem Massenspektrum ($M^+ = m/e\ 466$) spricht das ^1H -NMR-Spektrum für die Formel 117, bei dem die Signale der zwei CH_2 -Protonen, der Piperazin-Protonen und der 5-H-Protonen im Verhältnis 4:8:2 (s/m/dd) auftreten.

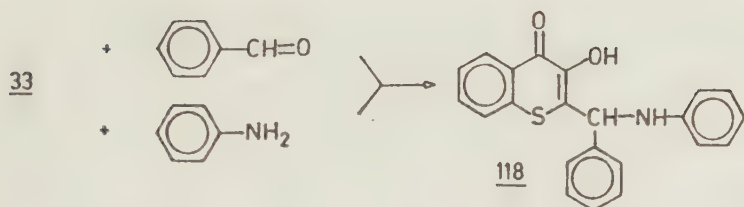


Ein Versuch, 33 mit Formaldehyd und 2-Aminopyridin (69) umzusetzen, gelang, im Gegensatz zur Kondensation mit Anilin, nicht; es ließen sich nur die Ausgangssubstanzen zurückgewinnen.



Ich versuchte nun mit 33 eine Aminobenzilylierung (sog. Betti-Reaktion) [62] mit Benzaldehyd und Anilin durchzuführen. Im Gegensatz zu den beschriebenen Mannich-Reaktionen ließ sich hier ein Reaktionsprodukt erst nach mehrtägiger Reaktionszeit und

nur in mäßiger Ausbeute gewinnen.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 118 ist bei 9.16 ppm ein breites NH-Signal zu sehen (verschwindet bei D_2O -Zugabe). Außerdem fällt neben den Signalen für die aromatischen Protonen das Benzyl-Singulett bei 6.03 ppm auf.

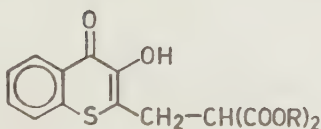
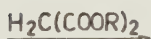
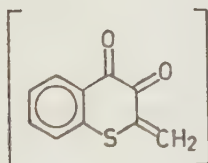
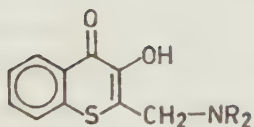
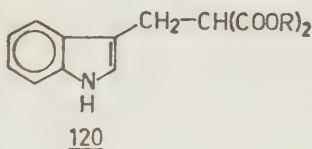
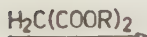
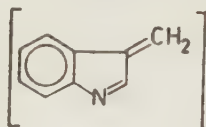
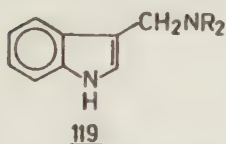
Tabelle 6: IR- und ^1H -NMR-Daten der 2-Aminomethyl-3-hydroxy
-1-thiochromon-Derivate

Verb.	IR-Daten cm^{-1}		^1H -NMR-Daten, Werte [ppm] J = Hz, in CDCl_3					
	OH; NH	C=O	H-5 (dd, 1H)	Arom. m, 3H	$-\text{CH}_2-$ (s, 2H)	$-\text{NR}_2$		-OH bzw. NH D_2O -Aust.
<u>116a</u>	3290	1635	8.53	7.73-7.40	3.75	2.40 (s, 6H)		OH: 6.43 (s, breit, 1H)
<u>116b</u>	3310	1618	8.57	7.77-7.17	3.77	2.73-2.37 (m, 4H)	2.07-1.23 (m, 6H)	
<u>116c</u>	zwischen 3300 und 2400	1630	8.53	7.83-7.40	3.83	2.93-2.23 (m, 8H)	2.33 (s, 3H)	
<u>116d</u>	3310	1610	8.53	7.90 -7.00	3.92	3.50-3.17 (m, 4H)	3.0-2.63 (m, 4H)	
<u>116e</u>	3310	1610	8.58	7.73-7.43	3.82	2.67 (qu, 4H, J=7)	1.12 t, 6H, J=7	
<u>116f</u>	3310	1608	8.57	7.47 -7.37	3.83	3.97-3.63 (m, 4H)	2.80-2.50 (m, 4H)	
<u>116g</u>	3300	1605	DMSO- d_6 8.00-7.38 7.27-7.00 (2s, 2H) 8.43 6.93-6.60 (2s, 2H)	8.00-7.38 7.27-7.00 (2s, 2H) 6.93-6.60 (2s, 2H)	4.77	3.10 (s, 3H)		OH: 9.63 (s, breit, 1H)
<u>116h</u>	3285; 3400	1605	DMSO- d_6 8.00-7.43 7.26-6.90 (m, 2H) 8.43 6.80-6.33 (m, 3H)	8.00-7.43 7.26-6.90 (m, 2H) 6.80-6.33 (m, 3H)	4.67- 4.40 (dd)			NH: 9.53 (s, breit, 1H)
<u>117</u>	3300	1605	CF_3COOD 8.65 (2H)	8.05-7.7 (m, 6H)	4.92 (4H)	4.3 (s, 8H)		
<u>118</u>	3300; 3340	1605	8.43	8.03-6.47	6.03 -CH-			9.16 (s, breit, 1H)

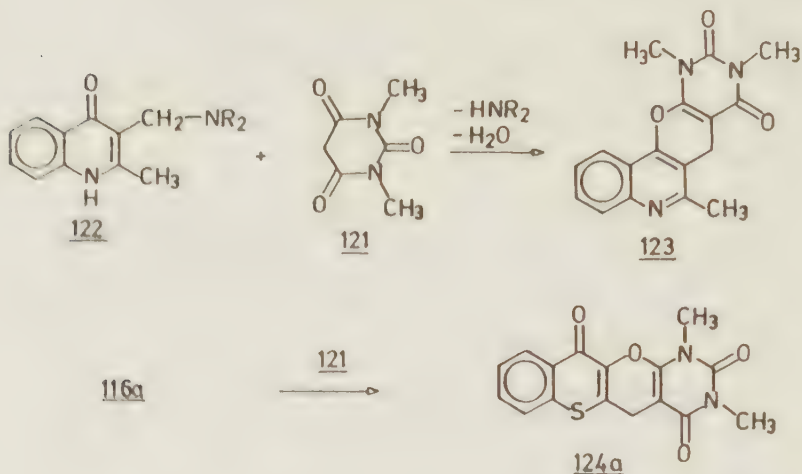
3.16. Umsetzung der 2-Aminomethyl-3-hydroxy-1-thiochromone
mit CH-aciden Verbindungen

Ich versuchte nun, das 2-Dimethylaminomethyl-1-thiochromon (116a) nach Art einer Mannich-Robinson-Reaktion [63] mit CH-aciden Verbindungen umzusetzen.

Für den gewünschten Ablauf dieser Reaktion, bei der man im allgemeinen einen Eliminierungs-Additions-Mechanismus annimmt [64] - z.B. bei 3-Aminomethylindol (119) zu Verbindung 120 - sollten bei meinen Mannichbasen die Voraussetzungen stimmen:

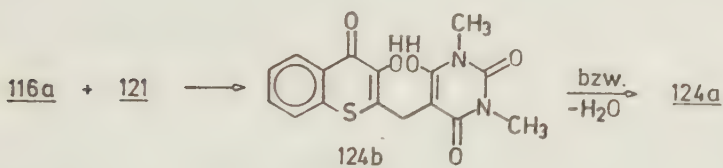


Als CH-aciden Reaktionsteilnehmer wählte ich zuerst Dimethylbarbitursäure (121), weil mit dieser pharmakophoren Gruppe - wie von Eiden und Wendt an der Umsetzung von 3-Aminomethyl-2-methyl-quinolin (122) zum Kondensationsprodukt 123 beschrieben [65] - ein nachfolgender Pyranringschluß unter Bildung von 124a möglich ist.

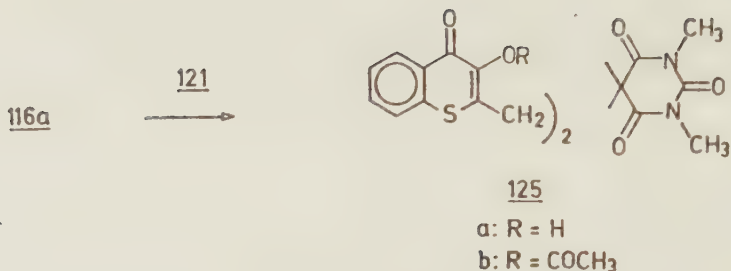


Ich erhielt bei der Reaktion der Mannichbase 116a mit 121 in Acetanhydrid/Eisessig, abhängig von der Versuchsdauer, unterschiedliche Produkte. Nach wenigen Minuten Reaktionszeit konnte ich eine farblose Substanz isolieren, deren Daten jedoch nicht mit der erwarteten Struktur 124a übereinstimmten.

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak bei $M^+ = m/e$ 536 mit einer Abspaltung von m/e 190, die auf ein 2-Methylen-3-oxo-1-thiochromon-Fragment paßt. Diese Abspaltung und eine weitere für Wasser ($m/e - 18$) führen zu den Molmassen der Strukturen (124b) bzw. (124a).



Dem Spektrum zufolge - IR-Spektrum mit einer OH-Bande bei 3240 cm^{-1} und C=O-Absorptionen bei 1690 und 1670 cm^{-1} (Barbitursäure), ^1H -NMR-Spektrum mit einem Signal für zwei Protonen bei 9.7 ppm (D/H-Austausch), einem Doppeldublett bei 8.37 ppm für zwei Protonen (periständig), einem Multiplett für sechs aromatische Protonen von 8.00 - 7.50 ppm, einem Singulett für vier Methylenprotonen bei 3.53 ppm und einem weiteren Singulett bei 3.05 ppm für sechs Methylprotonen - ist die Bis-benzothiopyranyl-methyl-barbitursäure (125a) entstanden.



125a konnte ebenso durch mehrstündiges Erhitzen von 116a mit 121 in trockenem Xylol unter Durchleiten von Stickstoff und schließlich auch durch Umsetzen in Pyridin/Triethylamin gewonnen werden.

Wurde 116a mit 121 in Acetanhydrid/Eisessiggemisch drei Stunden rückfließend erhitzt, so erhielt ich farblose Kristalle, deren Massenspektrum einen Molekülpeak bei $M^+ = m/e$ 620 mit zweimaliger Ketenabspaltung aufweist. Im IR-Spektrum fehlt eine OH-Bande; statt dessen finden sich Banden bei 1770, bei 1680 und 1625 cm^{-1} .

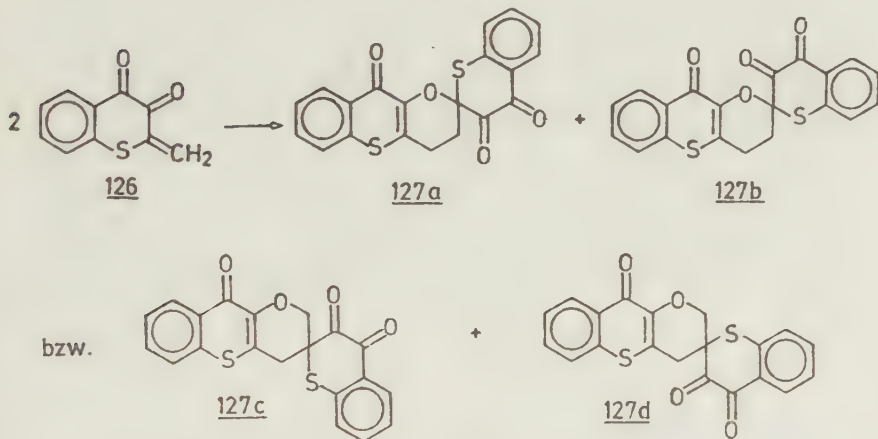
Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unterscheidet sich von dem Spektrum für Verbindung 125a durch das Fehlen eines OH-Signals und das Auftreten einer Acetylgruppenabsorption bei 2.45 ppm .

Demnach war die zweifach acetylierte Verbindung 125b entstanden.

Schließlich fand ich bei allen Versuchsansätzen eine weitere Substanz, deren R_f -Wert identisch war mit dem einer Verbindung,

die ich beim Erhitzen von 116a in trockenem Xylol unter Einleiten von Stickstoff, wie auch beim Erhitzen in Acetanhydrid/Eisessig erhielt. Dem Massenspektrum zufolge (Molekülpeak bei $M^+ = m/e$ 380, einem Peak bei m/e 177 für ein 3,4-Benzothiopyrandion-Fragment und bei m/e 190 für ein Methylenthiochromandion (126), war die Dimerisierung des Vinylketons 126 anzunehmen.

Unter der Voraussetzung einer [4 + 2]-Cycloaddition sind folgende Formeln diskutierbar:



Das IR-Spektrum zeigt C=O-Absorptionen bei 1730 und 1680 cm^{-1} und eine Bande für eine α,β -ungesättigte Carbonylgruppe bei 1620 cm^{-1} .

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum finden sich Multipletts für zwei Periprotonen von $8.47 - 8.00\text{ ppm}$, für sechs aromatische Protonen von $7.63 -$

7.00 ppm und für vier aliphatische Protonen von 3.10 - 2.30 ppm.

Diese Daten passen zur Spiroverbindung 127a und 127b.

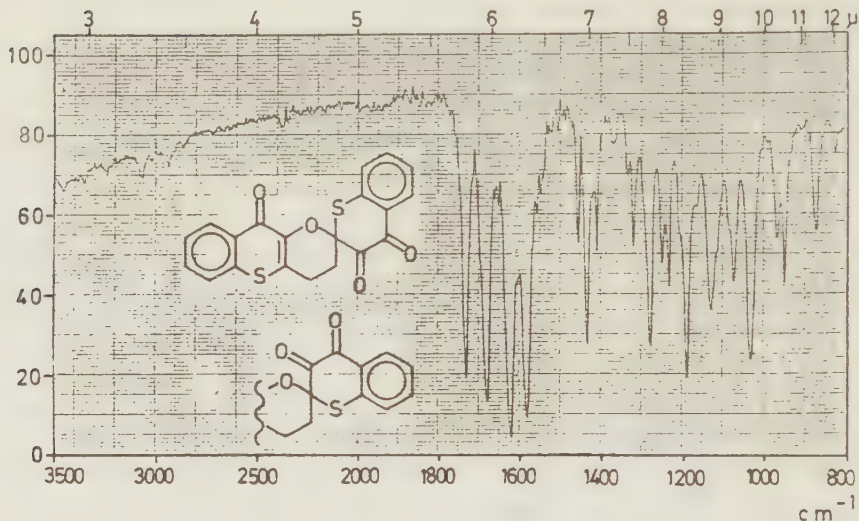


Abb. 14: IR-Spektrum von 127

Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol zeigt das Massenspektrum des dimeren Produkts einen Molekülpeak $M^+ = m/e$ 426, ein Fragment bei m/e 408 und einen intensiven Peak bei m/e 380. Die weitere Fragmentierung ist identisch mit Verbindung 127a bzw. 127b. Im IR-Spektrum ist eine OH-Bande bei 3460 cm^{-1} , eine C=O-Schwingung bei 1690 cm^{-1} und eine Absorption für die

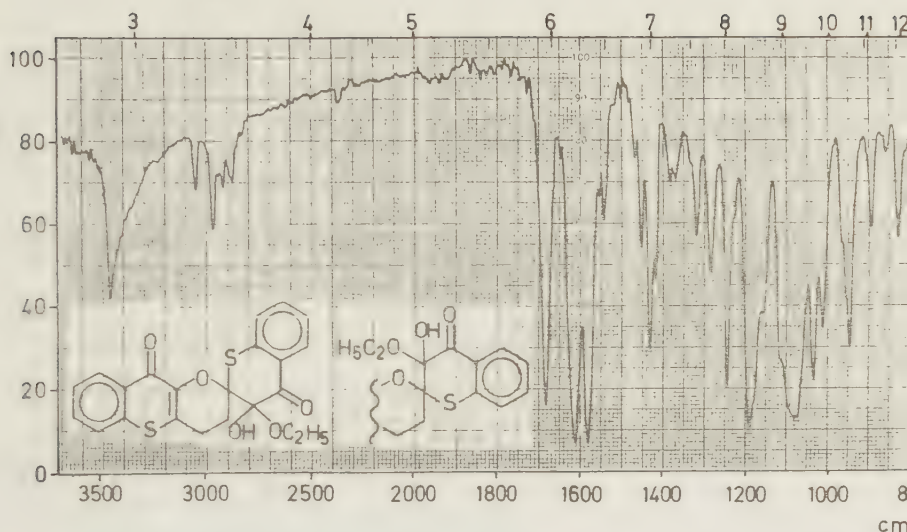


Abb. 15: IR-Spektrum von 128

Thiochromoncarbonylgruppe bei 1625 cm^{-1} zu erkennen.

Im ^1H -NMR-Spektrum kann man neben den aromatischen Multi-
pletts ein Singulett bei 5.30 ppm (verschwindet nach D_2O -
Zusatz), ein Multiplett bei 3.90 - 2.43 ppm und ein Triplett
bei 1.10 ppm ($J = 7\text{ Hz}$) beobachten. Danach könnte Ethanol
unter Bildung von 128 addiert worden sein.

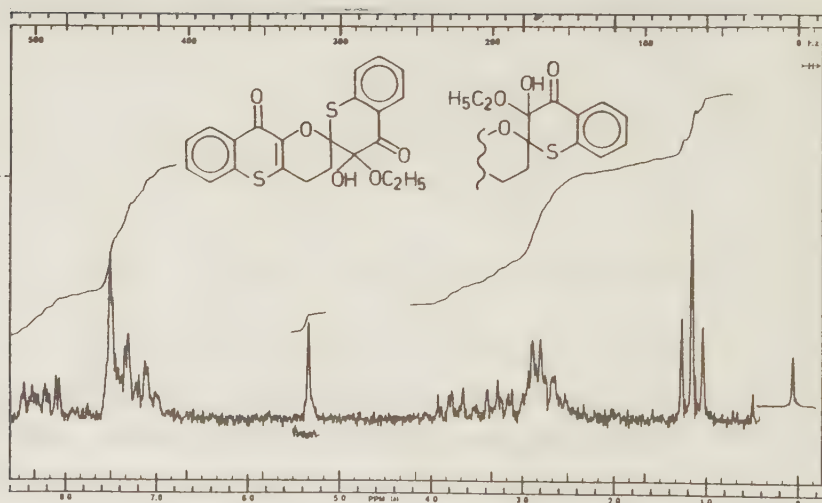
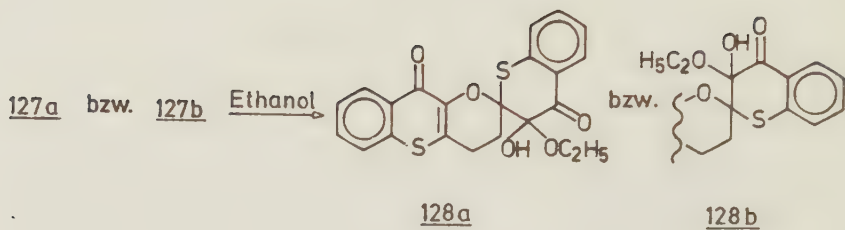
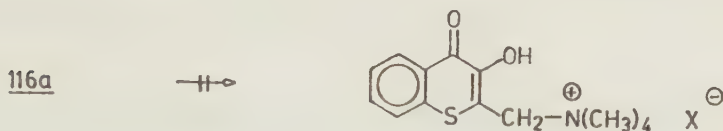
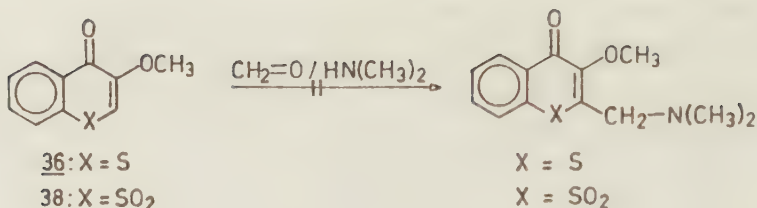


Abb. 16: ^1H -NMR-Spektrum von 128 in CDCl_3

Da bei Umsetzung des Aminomethyl-1-thiochromons 116a mit anderen CH-aciden Substanzen (z.B. Acetylaceton, Malonsäurederivaten, Nitromethan) nur Gemische zahlreicher Reaktionsprodukte entstanden, versuchte ich, das quartäre Ammoniumsalz darzustellen:



Dies gelang jedoch nicht, da beim Versetzen mit Alkylierungsmitteln trotz Variation der Versuchsbedingungen (Lösungsmittel, Temperatur) stets die dimere Verbindung 127 entstand. 127 war auch einziges Reaktionsprodukt beim Versuch, die OH-Gruppe in 116a mit Diazomethan zu methylieren. Schließlich habe ich noch das Methoxy-1-thiochromon 36 sowie das entsprechende Dioxid 38 mit Formaldehyd und Dimethylamin erhitzt, um zur Aminomethylverbindung zu gelangen. Ich erhielt jedoch stets nur die Ausgangssubstanzen zurück; die Elektronendichte in 2-Stellung war bei diesen Verbindungen für einen elektrophilen Angriff des aus Formaldehyd und Amin gebildeten Kations zu gering.



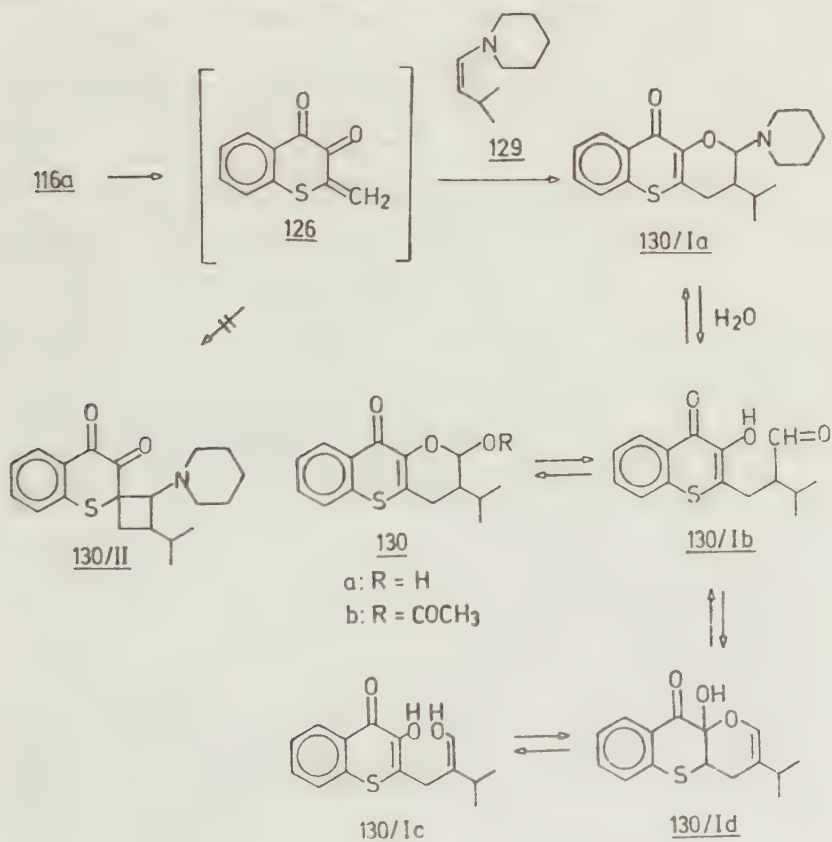
3.17. Reaktion von 2-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-1-thiochromon mit Enaminen

Nach dem Erhitzen des 2-Aminomethyl-1-thiochromons (116a) mit dem Enamin 129 in Dioxan unter Stickstoff erhielt ich durch anschließendes Eingießen in Wasser eine farblose Substanz, deren Massenspektrum ($M^+ = m/e$ 343, M^+ - Isopropylrest: 43, M^+ - Piperidinrest: 84) für das Vorliegen des Pyranothiochromons 130/Ia spricht. Nach dem Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser jedoch war die Piperidingruppe abgespalten, Analysendaten und Spektren zufolge ist nun das Halbacetal 130a entstanden.

Im IR-Spektrum fällt bei 3340 cm^{-1} eine OH-Bande auf.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt außer den aromatischen Absorptionen (dd bei 8.57 ppm und m von 7.73 - 7.37 ppm) ein verbreitertes Singulett bei 7.00 ppm, das nach D₂O-Zusatz verschwindet. Zwischen 6.13 und 5.87 ppm tritt ein kleines Multiplett auf, das der Lage nach einem Halbacetalproton zugeordnet werden kann (ein N,O-Acetalproton wäre im Bereich von 4.40 - 4.60 ppm zu erwarten). Zwischen 3.27 und 0.83 ppm liegen die Signale der Methyl-

gruppe, von zwei Protonen des Pyranringes und die der Iso-
propylgruppe. Daß die Umsetzungen der Mannichbase 116a mit
CH-aciden Verbindungen vom β -Dicarbonyltyp häufig nur zu Thio-
chromon-Dimeren führten, 116a dagegen mit Enaminen ohne
Schwierigkeiten reagierte, kann man mit einem Cycloadditions-
mechanismus erklären, bei dem das Enon 126 durch das Enamin
129 unter Bildung des N,O-Acetals 130/Ia abgefangen wird,
das anschließend hydrolytisch das Amin abspaltet.



Die Bildung eines Cyclobutanderivates 130/II läßt sich auf Grund des IR-Spektrums (hier müßte im Bereich $1720 - 1695 \text{ cm}^{-1}$ eine CO-Bande auftreten) ausschließen. Auch die übrigen tautomeren Formen zu 130 scheiden aus, da im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum weder ein Aldehyd- noch ein Vinylproton erscheint und auch das IR-Spektrum keine Aldehydcarbonylabsorption zeigt.

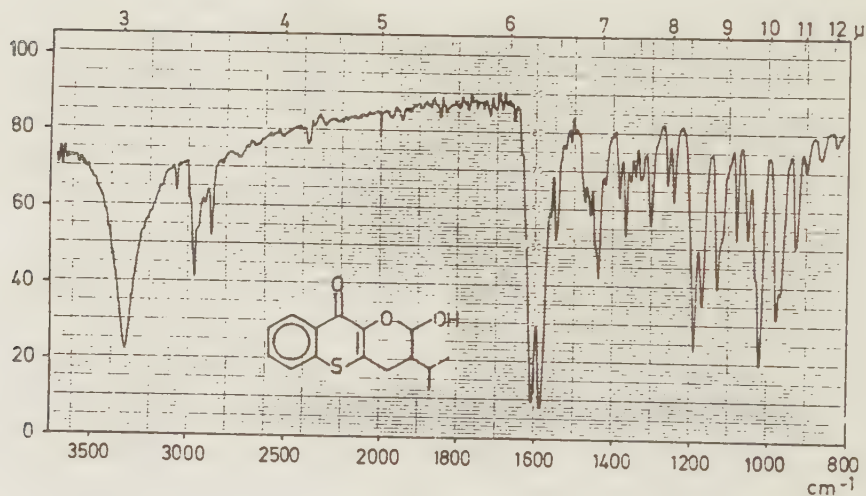
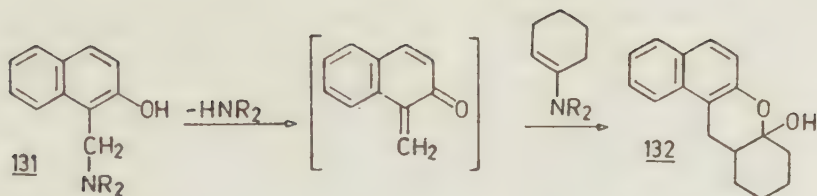


Abb. 17: IR-Spektrum von 130a

Vergleichbare Reaktionen sind u.a. von M. v. Strandtmann und Mitarbeitern [66] beschrieben worden, die bei der Reaktion von Enaminen mit der Mannichbase 131 das Benzoxanthenolderivat 132 erhielten.



Durch Erhitzen von **130a** in Acetanhydrid entstand ein Acetyl-derivat, das als Acetoxypyran **130b** formuliert werden kann: Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak bei $M^+ = m/e$ 318 mit nachfolgender Keten- sowie Isopropylabspaltung (42 bzw. 43).

Im IR-Spektrum tritt bei 1760 cm^{-1} eine Bande für die Acetylgruppe, bei 1625 cm^{-1} eine Absorption für die Thiochromon-carbonylgruppe auf.

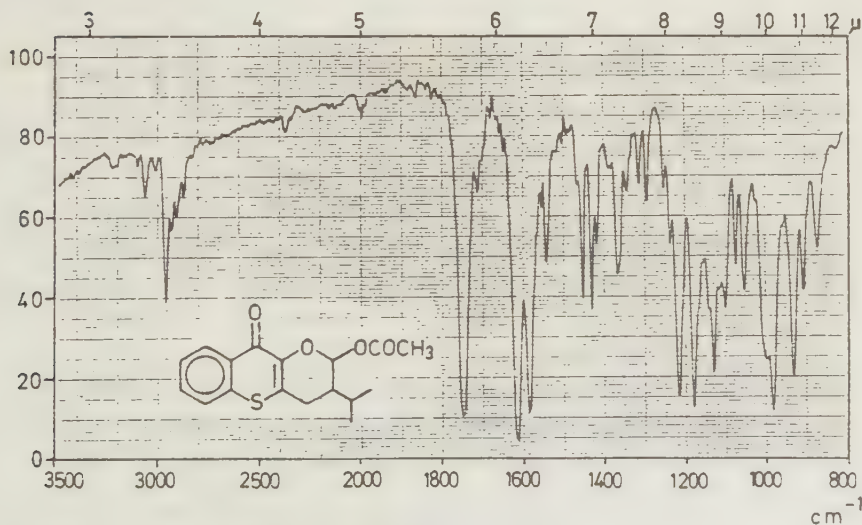
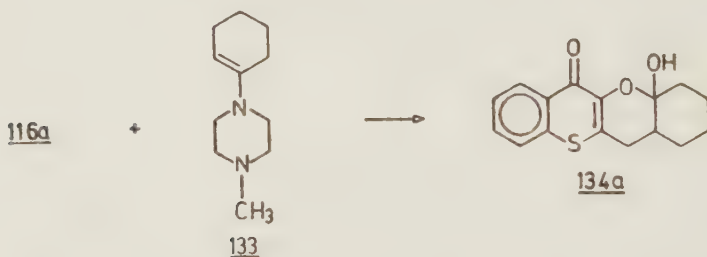


Abb. 18: IR-Spektrum von **130b**

Im ^1H -NMR-Spektrum fehlt die OH-Absorption, bei 6.82 ppm tritt ein Dublett auf ($J = 2 \text{ Hz}$): im Vergleich zum Spektrum von 130a liegt jetzt das zum Pyransauerstoff benachbarte Proton wegen des entschirmenden Einflusses der Acetylgruppe um 0.82 ppm zu tieferem Feld verschoben. Die CH_2 -Gruppe erscheint als Multiplett zwischen 2.83 und 2.57 ppm, die Acetylgruppe als Singulett bei 2.05 ppm, während die übrigen Protonen als Multiplett zwischen 2.17 und 1.50 ppm, die Isopropylgruppe als Dublett bei 1.03 ppm ($J = 6 \text{ Hz}$) absorbieren.

In gleicher Weise ließ sich das 2-Aminomethyl-1-thiochromon (116a) mit dem Cyclohexen-Enamin 133 zum Pyrandderivat 134a umsetzen und mit Acetanhydrid acetylieren.



Während im IR-Spektrum von 134a bei 3380 cm^{-1} eine OH-Bande auftritt, fehlt diese im Spektrum von 134b; statt dessen erscheinen hier eine Acetylgruppenabsorption bei 1742 cm^{-1} und eine Carbonylbande bei 1700 cm^{-1} .

Das ^1H -NMR-Spektrum von 134a zeigt bei 6.62 ppm ein Dublett mit $J = 12 \text{ Hz}$ (verschwindet nach D_2O -Zusatz) und Multipletts für die Protonen des Pyran- und des Cyclohexanringes im Bereich von 2.87 - 1.13 ppm; das ^1H -NMR-Spektrum von 134b läßt bei 3.30 ppm

ein Dublett für die CH_2 -Gruppe ($J = 12 \text{ Hz}$), bei 2.37 ppm ein Singulett für die Acetylgruppe und zwischen 2.86 und 1.43 ppm Multipletts für 9 aliphatische Protonen erkennen.

Im Gegensatz zur Reaktion von 130a mit Acetanhydrid entstand hier nicht ein Acetal wie 130b, sondern das Acetoxyketon 134b, ein Hinweis darauf, daß in Lösung auch die ringoffenen Formen vorhanden sein müssen [66].

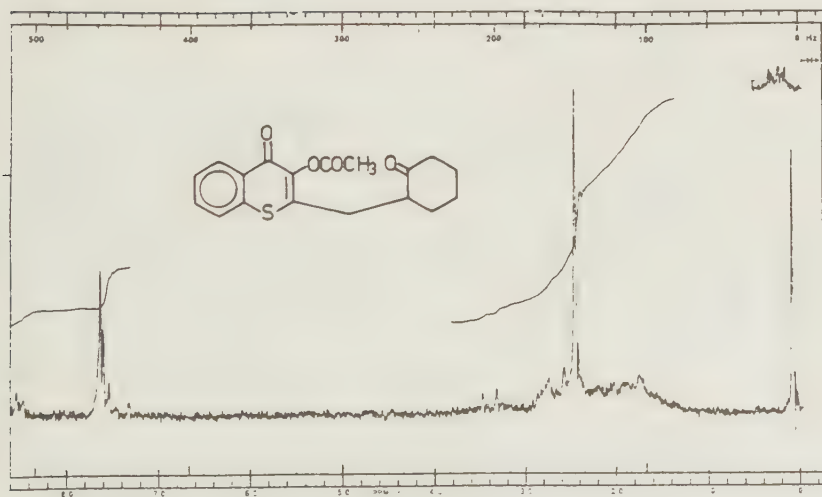
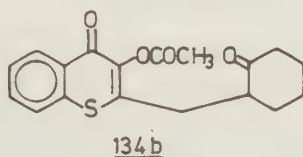
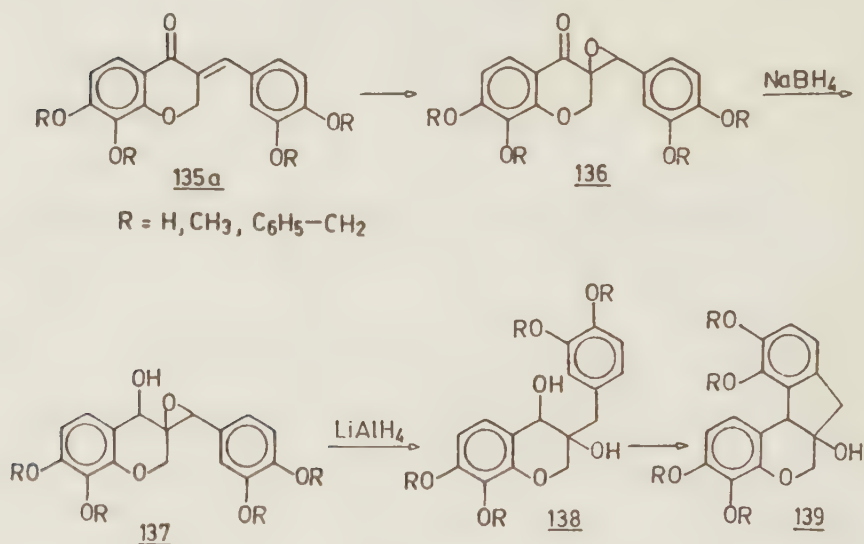


Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum von 134b in CDCl_3

4. Synthesen mit 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-on-Derivaten

Zur Verwendung von Ylidenchromanonen

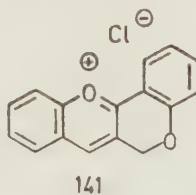
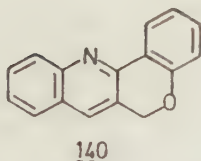
Durch Einwirkung von Wasserstoffperoxid auf 3-Benzyliden-chroman-4-on 135 z.B. können die Epoxide 136 hergestellt werden, die sich mit Natriumborhydrid zu den Epoxy-carbinolen 137 aufspalten und mit Lithiumalanat weiter zu den Diolen 138 reduzieren lassen. Mit Perchlorsäure erfolgt dann Kondensation zu den Hämatoxilin-Derivaten 139 [67].



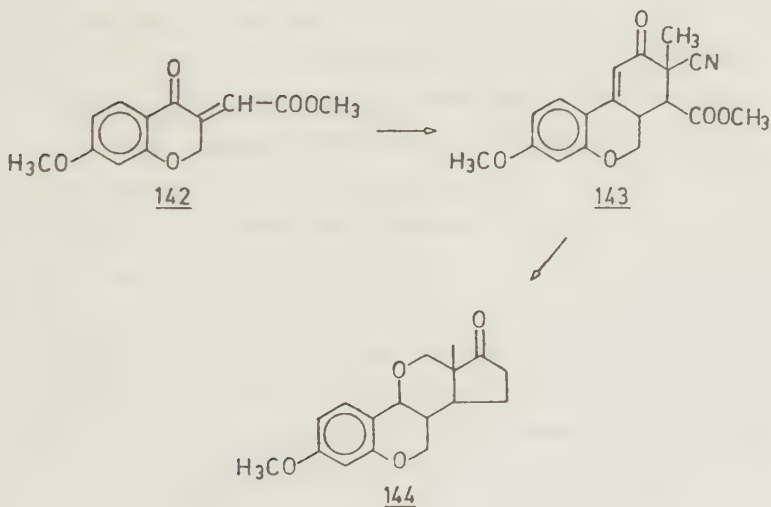
Benzopyrano [4,3-b] chinoline (140) stellte bereits 1938

P. Pfeiffer [68] durch Umsetzung von Benzyliden-Derivaten

mit o-Aminobenzaldehyd dar. Mit Salicylaldehyd und Chlorwasserstoff erhielt er Chromeno-benzopyryliumsalze 141.



T.R. Kasturi [69] erhielt in einer Michael-Kondensation durch Umsetzung des Ylidenchromanons 142 mit α -Methylacetonitril 143, das er zur Darstellung der 6,11-Dioxasteroid-Derivate 144 benutzte.



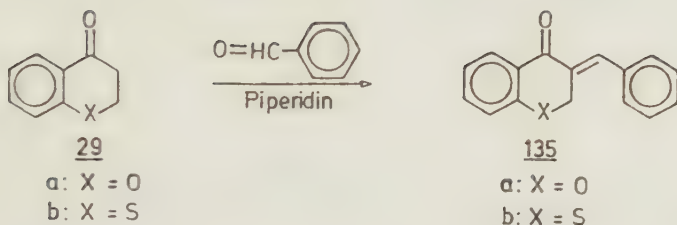
3-Hydroxymethylenchroman-4-one oder 1-thiochroman-4-one führen zu Benzopyrano- bzw. 1-Benzo-thiopyrano [4,3-d] pyrimidinen, -pyrazolen und -isoxazolen [70].

4.1. Ausgangssubstanzen

Synthetische 3-Benzylidenchroman-4-one (135) sind seit 1917 [71] bekannt. Verbindungen dieser Art wurden Ende der sechziger Jahre aus Zwiebeln verschiedener Arten der Pflanzengattung *E u c o m i s* aus der Familie der *L i l i a c e a e* isoliert und als Homoisoflavone bezeichnet [72].

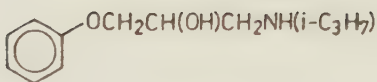
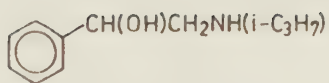
Im allgemeinen benutzt man zu ihrer Darstellung - vor allem bei vollständig alkylierten Derivaten der natürlich vorkommenden Hydroxyverbindungen - die schon von P. Pfeiffer [71] angegebenen Methoden, die Mineralsäure-katalysierte Umsetzung von Chroman-4-onen mit aromatischen Aldehyden [73] oder in manchen Fällen die Reaktion in Anwesenheit eines basischen Katalysators [74]. Farkas und Mitarbeiter [75] führten die Kondensation in heißem Acetanhydrid durch, wobei jedoch Reaktionszeiten bis zu achtzig Stunden notwendig waren. Wagner und Mitarbeiter [76] wiederum stellten 3-Benzylidenchroman-4-one (135) durch Erhitzen mit Phosphorsäure als Katalysator dar.

Zur Synthese der 3-Benzylidenchroman-4-one (135a) und 1-thiochroman-4-one (135b) wählte ich die Methode von A. Levai [77] - der Piperidin als Kondensationsmittel benutzt hat - und erhielt dabei die Benzyliden-Derivate 135 in guten Ausbeuten.

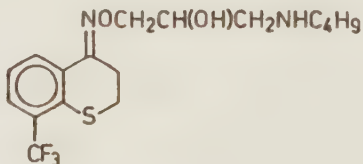
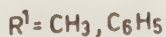
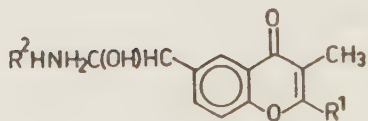


4.2. Versuche zur Darstellung von 3-Aminoalkanol-1-thio- chroman-4-on-Derivaten

β-Rezeptorenblocker - Arzneistoffe, die insbesondere bei Herzkrankheiten (koronaren Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen) sowie bei Hypertonie verwendet werden - sind viel gebrauchte Substanzen. Bei den meisten kann man ein gemeinsames Strukturprinzip erkennen, nämlich eine direkt oder über eine Etherbrücke mit einem Carbo- oder Heteroaromaten verknüpfte Aminoalkylkette, die im allgemeinen noch eine Hydroxylgruppe enthält, z.B.:

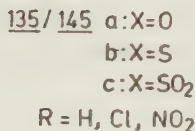
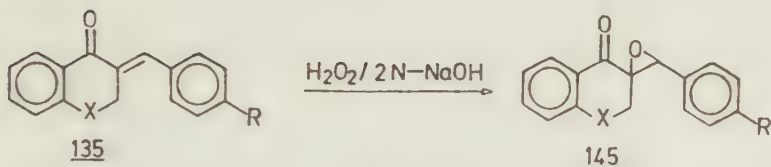


Die zur Zeit als Arzneistoffe verwandten Substanzen zeigen eine Reihe von Nebenwirkungen und man sucht deshalb nach neuen Verbindungen, die zudem möglichst selektiv auf β_1 -Rezeptoren wirken (sog. "Cardioselektive β -Blocker"). Als wirksame β -Blocker wurden bei dieser Suche auch Chromon- und Flavon-Derivate [78] gefunden, u.a. 7-Aminoalkanolbenzopyranone sowie Oximether von 1-Thiochroman-4-onen [79], z.B.:



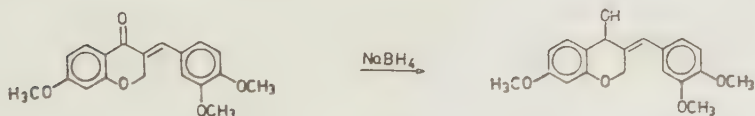
Dadurch angeregt habe ich versucht, von 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-onen ausgehend neue Aminoalkanol-thiochromanone herzustellen.

Wie von O. Dann [80] beschrieben, lassen sich Benzyliden-chroman-4-one und -1-thiochroman-4-one^{*)} in guten Ausbeuten mit Wasserstoffperoxid in 2N-Natronlauge epoxidieren.

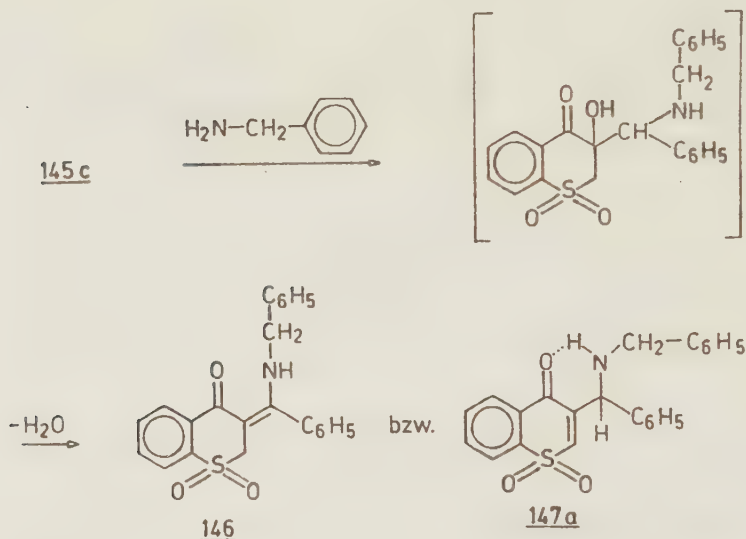


Versuche, den Oxiranring in den Chromanon- und 1-Thiochromanon-Derivaten 145a und 145b mit Benzylamin zu spalten, mißlangen. Auch die Einführung eines Elektronenakzeptors in den Phenylring führte nicht zum Erfolg. Die Aminolyse gelang erst mit dem

^{*} Nach R.E. Lutz und J.O. Weiss [81], liegen Carbonylgruppe und Benzolring in trans-Stellung zueinander, da sich z.B. das Trimethoxybenzylidenchromanon wie ein Keton mit wenig gehinderter Carbonylgruppe mit NaBH₄ leicht zum 4-Hydroxychroman reduzieren läßt.



1,1-Dioxid 145c, das durch Oxidation von 145b gewonnen wurde. Es entstanden gelbe Kristalle, deren Analysen und Spektren zeigen, daß der Oxiranring aminolysiert und außerdem Wasser abgespalten worden war.



Die Wahl zwischen der Aminobenzyliden-thiochromanonstruktur 146 und der des Aminoalkylderivates 147a läßt sich mit Hilfe der IR- und NMR-Spektren entscheiden:

Das IR-Spektrum zeigt eine Thiochromon-Bande bei 1635 cm^{-1} (die C=O Bande des 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-on-1,1-dioxids (135c) liegt bei 1688 cm^{-1} , des Spirooxiran-1-thiochroman-4-on-1,1-dioxids (145c) bei 1690 cm^{-1}).

Im ^1H -NMR-Spektrum sind neben einem austauschbaren NH-Signal bei 11.23 ppm, einem Doppeldublett bei 8.17 ppm (C_5 -Proton) und Multipletts zwischen 7.93 und 7.17 ppm (13 aromatische Protonen und ein Vinylproton) ein Singulett bei 5.15 ppm und durch Kopplung mit dem NH-Proton ein Dublett für die Methylengruppe bei 4.42 ppm ($J = 6 \text{ Hz}$) charakteristisch. Nach D_2O -Zusatz erscheint jetzt die Methylengruppe bei 4.42 ppm als Singulett.

In gleicher Weise läßt sich das 3-Spirooxiran-1-thiochroman-4-on (145c) mit Morphinol bzw. Trifluormethylphenylpiperazin umsetzen, wobei die 1-Thiochromondioxide 147b und 147c entstehen.

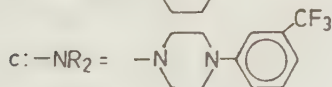
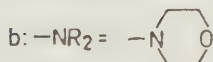
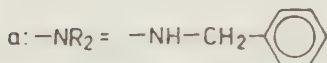
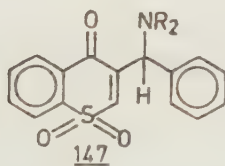


Tabelle 7: IR- und ^1H -NMR-Daten der 3-Aminomethylthiochromon-Derivate

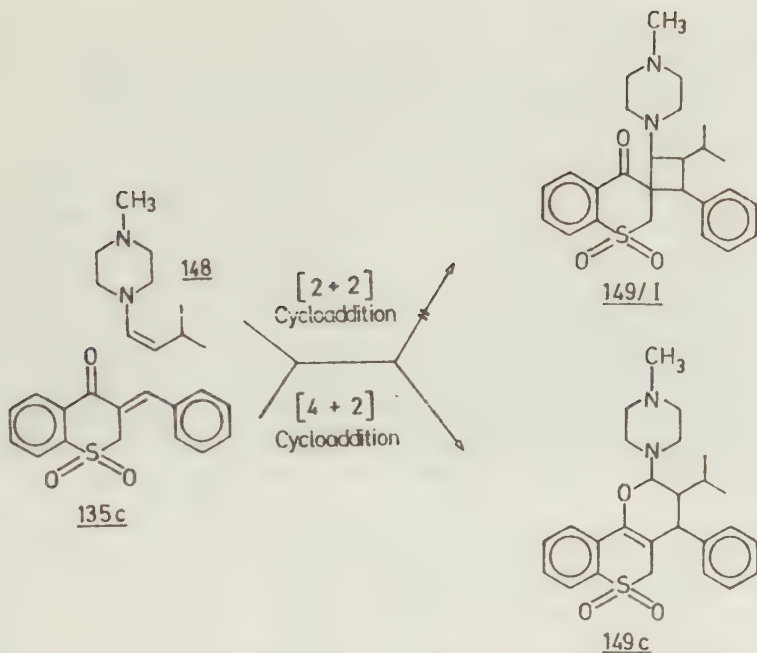
Verb.	IR-Daten cm^{-1}	^1H -NMR-Daten, δ -Werte [ppm] J=Hz; in CDCl_3			
		H-2	-CH-(s)	Amin	-CH ₂ -
<u>147a</u>	1635	im arom. Bereich	5.15	11.23 (s, breit, D_2O)	4.42 (d, 2H, J=6) (D_2O : s, 2H)
<u>147b</u>	1632	8.05	5.40	3.67-3.27 (m, 8 H)	
<u>147c</u>	1640	8.15	5.45	3.80-3.50 (m, 4H) 3.30-3.00 (m, 4H)	

4.3. Darstellung von Aminodihydropyranothiochromenen

α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen können mit Enaminen in einer [4 + 2]-Cycloaddition zu 2-Amino-2,3-dihydro-4H-pyranen reagieren. Reaktionen dieser Art - Diels-Alder-Reaktionen "mit inversem Elektronenbedarf" - gelingen besonders gut, wenn die Enone mit Elektronenakzeptoren substituiert sind [82].

Mir schien deshalb die Umsetzung des 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-ons in Form seines elektronenärmeren Dioxids 135c besonders geeignet für eine solche Cycloadditionsreaktion, und ich erhielt tatsächlich rasch und in guten Ausbeuten beim Erwärmen von 135c mit dem Enamin 148 in Methanol ein farbloses kristallines

Reaktionsprodukt:



Für die Bildung von 149c durch $[4 + 2]$ -Cycloaddition und gegen ein $[2 + 2]$ -Cycloadditionsprodukt wie 149/I spricht das IR-Spektrum des Reaktionsproduktes, in dem eine Carbonylbande fehlt; bei 1640 cm^{-1} erscheint lediglich die Bande für die enolische C=C-Doppelbindung. Im Spektrum für 149/I sollte man eine Bande um 1700 cm^{-1} erwarten.

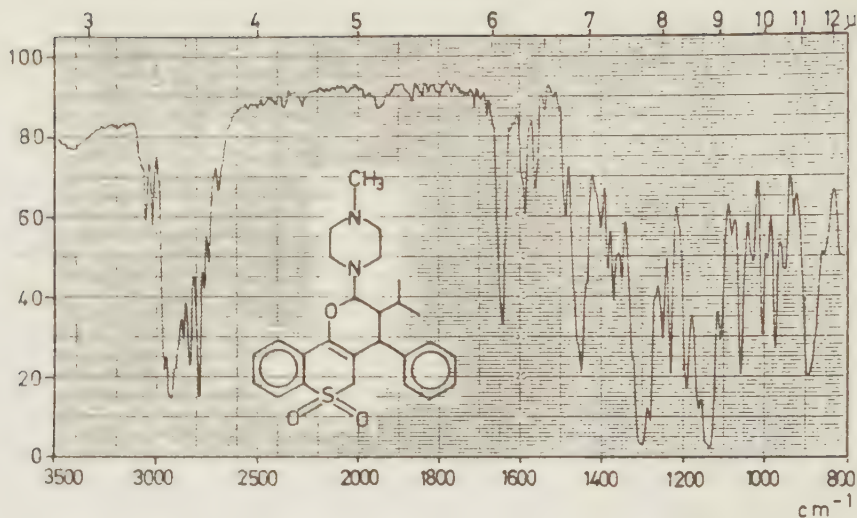
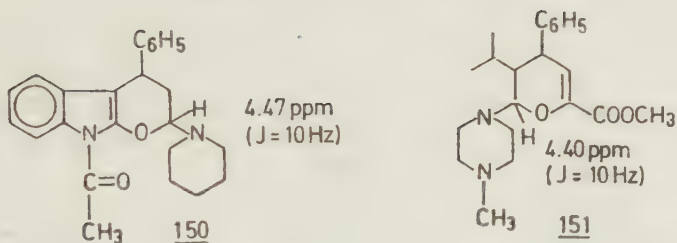


Abb. 20: IR-Spektrum von 149c

Auch mit Hilfe des ^1H -NMR-Spektrums läßt sich das Cyclobutan-Derivat 149/I ausschließen: das sonst bei Chroman-4-onen und 1-Thiochroman-4-onen auftretende H-5-Signal bei 8.25 - 8.55 ppm fehlt wegen der Umwandlung der Carbonylgruppe in einen Enolether; dafür steht ein Dublett bei 4.60 ppm ($J = 10 \text{ Hz}$, N,O-Acetyl-Proton) in guter Übereinstimmung mit der Pyrano-benzothiopyran-Formel 149. Dieser Wert paßt auch gut zu Angaben von Tacconi [82a] sowie Winkler [82b] für die Spektren des Indol-Derivats 150 bzw. des 4-Phenylpyrans 151.



Das Signal der SO_2CH_2 -Gruppe ist, im Vergleich zum Spektrum des Benzylidenthiochromanondioxids 135c von 4.54 nach 3.36 ppm verschoben, was mit der Donatorwirkung des Enolsauerstoffatoms zu erklären ist.

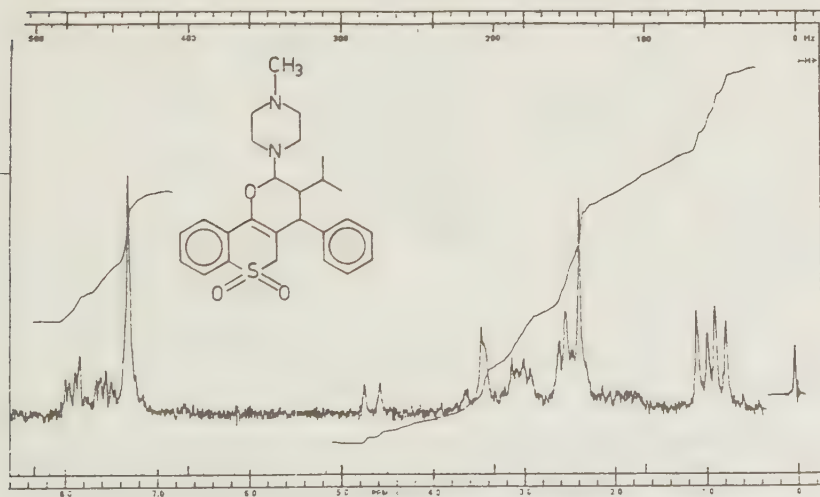
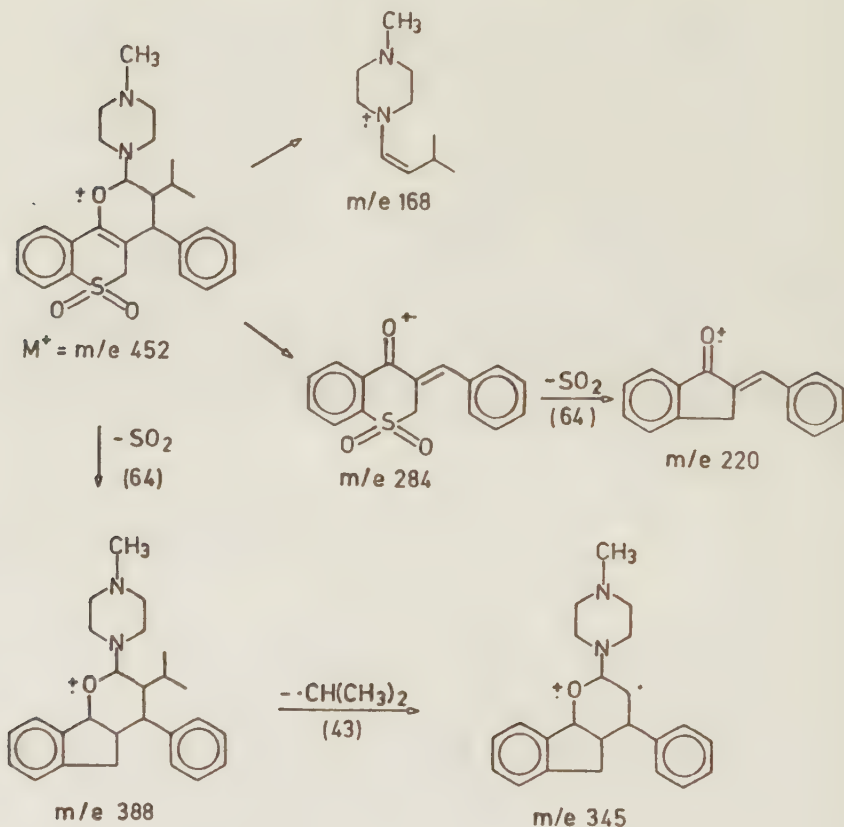


Abb. 21: ^1H -NMR-Spektrum von 149c in CDCl_3

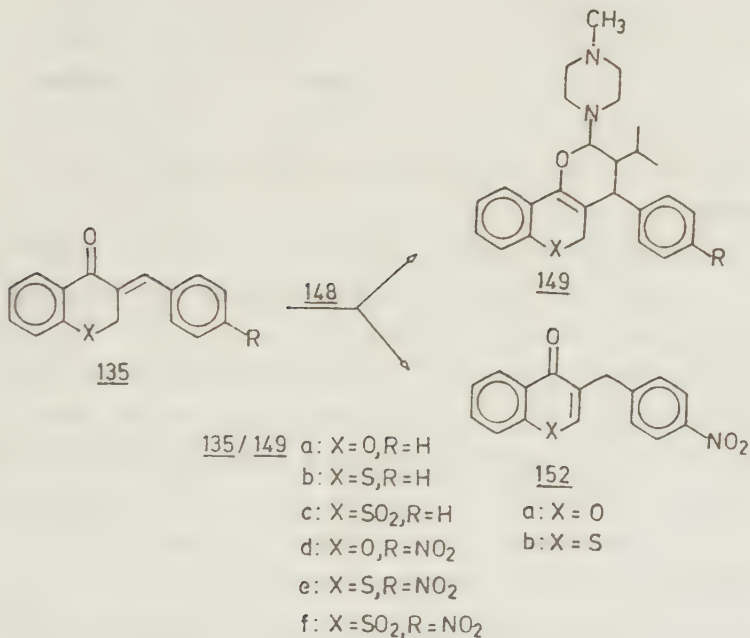
Schließlich zeigt auch das Massenspektrum Bruchstücke, die für eine Retro-Diels-Alder-Reaktion sprechen:



Ich setzte nun das elektronenreichere Benzyliden-Derivat 135b mit dem Enamin 148 um. Die Reaktion gelang wie beim Dioxid, jedoch war die Reaktionsdauer rund zehnmal so lang und die Aus-

beute erheblich geringer.

Analysen und Spektren der farblosen Substanz stimmen gut mit denen des Aminopyranderivates 149 überein (siehe Tabellen 8 und 9).



Durch Einführung elektronenziehender Substituenten versuchte ich den Reaktionsablauf zu beschleunigen; ich versetzte deshalb die Nitrobenzylidenverbindungen 135e und 135f mit dem Enamin 148. Ein Vergleich der Reaktionszeiten mit den unsubstituierten Derivaten war jedoch wegen der erheblich schlechteren Löslichkeit der Nitroverbindungen nicht möglich.

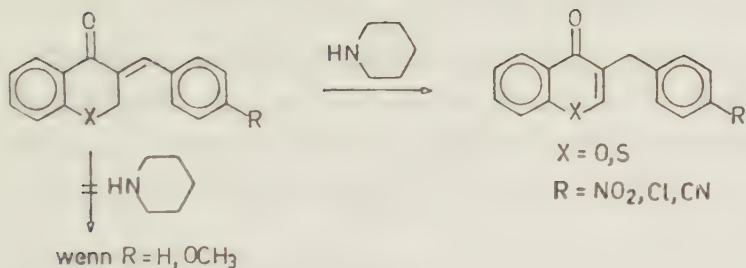
Das Sulfon 135f verhielt sich wie die Thiochromanone 135c und 135b. Es entstand auch hier das Aminopyran-Derivat (149f); (siehe Tabellen 8 und 9). Nach dickschichtchromatographischer Aufarbeitung der Reaktionslösung von 135e mit 148 erhielt ich jedoch zwei Substanzen. Bei einem der isolierten Produkte handelt es sich eindeutig um die Diels-Alder-Verbindung 149e (siehe Spektrendaten Tabellen 8 und 9). Die zweite Substanz, die ich extrahierte, zeigt im Massenspektrum den Molpeak der Ausgangsverbindung 135e bei $M^+ = m/e$ 297, verhielt sich aber im Dünnschichtchromatogramm ganz anders.

Im IR-Spektrum von 152b fällt bei 1620 cm^{-1} eine Thiochromoncarbonylbande auf (das 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-on (135e) zeigt eine C=O-Bande bei 1670 cm^{-1}).

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint bei 7.62 ppm ein Singulett für ein Vinylproton, bei 4.07 ppm ein weiteres Singulett für eine Methylengruppe. Das Spektrum von 135e zeigt dagegen bei 7.66 ppm eine Absorption für das Vinylproton und bei 4.26 ppm ein Dublett für die S-CH₂-Gruppe ($J = 1.2\text{ Hz}$). Das C₅-Proton liegt in Verbindung 152b bei 8.54 ppm (135e: 8.26 ppm).

Unter dem Einfluß des basischen Enamins hat sich 135e zum Thiochromonderivat 152b umgelagert.

Die Spektraldaten passen gut zu den Ergebnissen von Levai [77]: er behandelte Benzylidenchromanone und -1-thiochromanone mit Piperidin und stellte dabei fest, daß alle Verbindungen mit einem elektronenziehenden Substituenten im Yliden-Benzolring zu Benzylchromonen bzw. -1-thiochromonen isomerisierten.



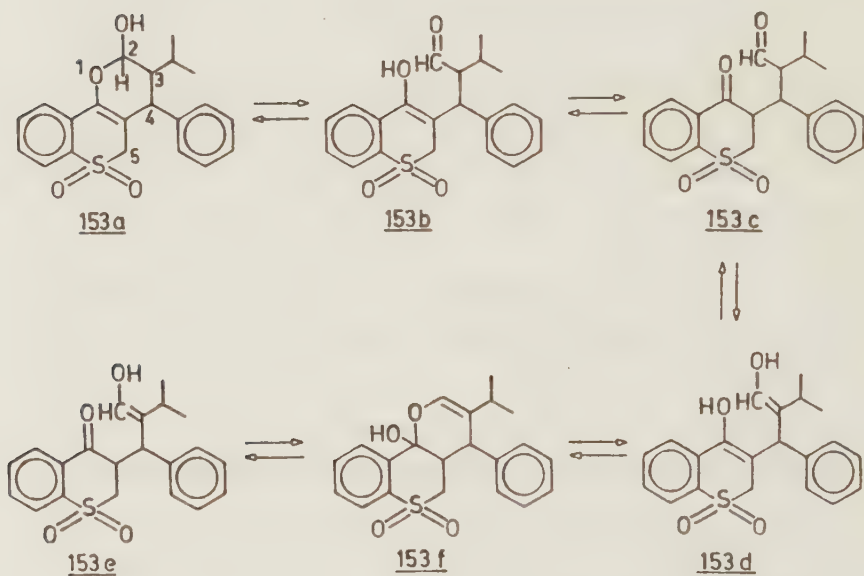
Die CH_2 -Signale der Benzylchromone sind im ^1H -NMR-Spektrum im Vergleich zu denen der Isomeren um 1.4 ppm zu höherem Feld verschoben (bei den Schwefelanalogen tritt dieser Effekt nicht auf). Besonders charakteristisch ist in allen Benzylidenverbindungen die Allylkopplung der S-CH_2 -Gruppe mit dem Vinylproton ($J = 1.1 - 1.8 \text{ Hz}$). Ein Vergleich der Spektren zeigt auch, daß das Periproton im Chromon- bzw. Thiochromonsystem zu tieferem Feld verschoben ist.

Die sauerstoffanalogen Verbindungen, also das 3-Benzylidenchroman-4-on (135a) und sein 4-Nitro-Derivat 135d verhielten sich bei der Reaktion mit dem Enamin 148 wie die Thiochromanone 135e und 135f. Die unsubstituierte Verbindung 135a reagierte ausschließlich zum Aminopyran-Derivat 149a. Nach dickschichtchromatographischer Trennung des Reaktionsgemisches von 135d mit 148 isolierte ich wieder zwei Produkte, das Aminopyran-Derivat 149d und das 1-Thiochromon 152a (siehe Tabellen 8 und 9).

4.4. Darstellung von Dihydro-pyranothiochromenen

Um die Aminogruppe zu entfernen und ein Pyranothiochromen zu erhalten, erhitze ich, in Analogie zum Vorgehen Winklers bei 4-Phenylpyranen [82], das Aminopyran-Derivat 149c in Dioxan mit verdünnter Salzsäure. Dabei entstand das α -Hydroxy-dihydro-pyran 153a.

Den Spektren zufolge liegt hier eindeutig das cyclische Halb-acetal 153a und nicht 153f vor. Die ringoffenen Verbindungen 153b-e scheiden ebenfalls aus.



Im IR-Spektrum tritt bei 3410 cm^{-1} eine OH-Bande, bei 1635 cm^{-1} eine Absorption der enolischen C=C-Doppelbindung auf. Die ringgeöffnete Form 153b dagegen müßte zusätzlich eine Aldehydcarbonylbande bei $1740 - 1720\text{ cm}^{-1}$, 153e eine Carbonylbande um 1700 cm^{-1} aufweisen. 153c dürfte keine OH-Absorption, sondern müßte eine Carbonylschwingung bei 1700 cm^{-1} und eine Aldehydbande im Bereich $1740 - 1720\text{ cm}^{-1}$ zeigen.

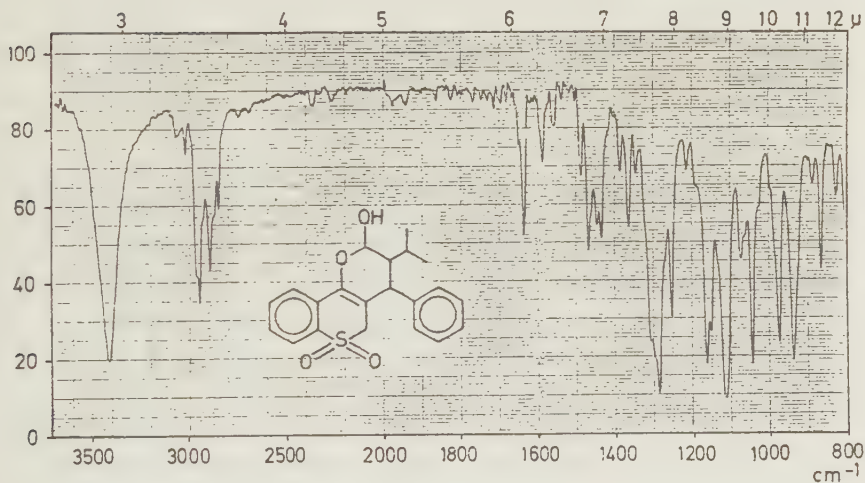


Abb. 22: IR-Spektrum von 153a

Das ^1H -NMR-Spektrum unterstützt diese Zuordnungen: hier fehlt ein Aldehydsignal, das als Dublett um 9 - 10 ppm liegen müßte, die Aldehydformeln 153b und 153c scheiden daher aus. Die ringförmige Struktur des Dihydropyrans 153a wird durch das Halb-

acetal-Proton am C₂ bewiesen, das als Multiplett zwischen 5.80 und 5.60 ppm erscheint (nach D₂O-Zusatz: d bei 5.70 ppm mit J = 3 Hz: Kopplung nur noch mit dem C₃-Proton). Deutlich ist auch die Verschiebung des Halbacetalprotons zu erkennen: im Spektrum von 149c liegt ein Dublett bei 4.60 ppm (J = 10 Hz, N,O-Acetal) vor. Die zweite cyclische Halbacetalform 153f scheidet aus, da hier das olefinische Proton an C₂ als Singulett bei 7.00 - 6.50 ppm zu erwarten wäre. Die ringoffenen Formen 153d und 153e kommen aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums ebenfalls nicht in Betracht, da auch hier olefinische Protonen zwischen 6.50 und 7.00 ppm erscheinen müßten.

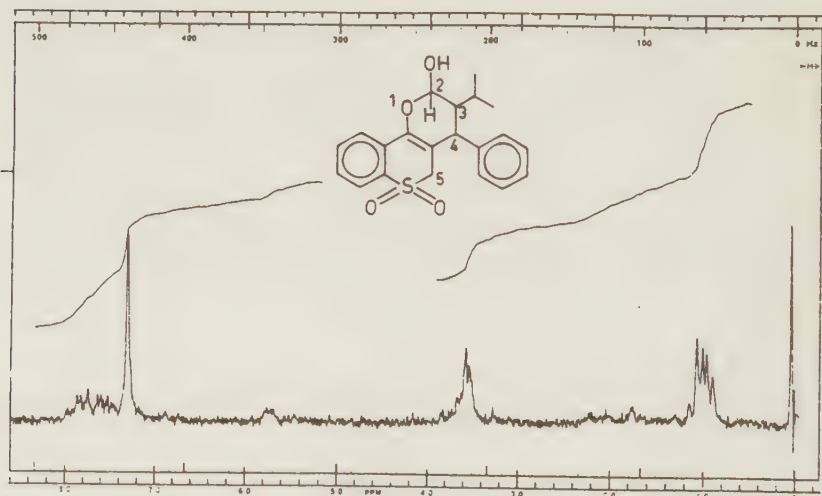
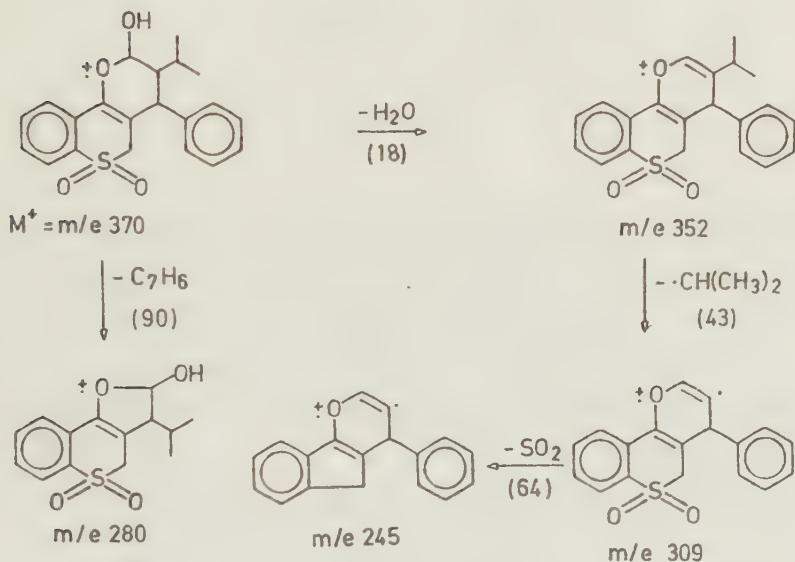


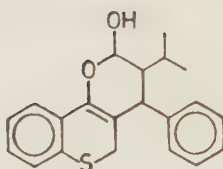
Abb. 23: ¹H-NMR-Spektrum von 153a in CDCl₃

Das Massenspektrum zeigt einen Molekülpeak $M^+ = m/e$ 370.

Deutlich sind die Abspaltungen von Wasser (18), Isopropyl- (43), Benzyl- (91) und SO_2 -Bruchstücken (64) zu sehen.



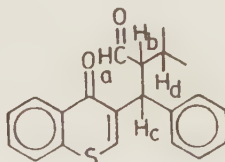
Beim Versuch, das nichtoxidierte Cycloadditionsprodukt 149b durch Erwärmen mit verdünnter Salzsäure zum Halbacetal zu spalten, erhielt ich ein öliges Reaktionsprodukt, dessen Spektraldaten zur Struktur 154a passen:



154 a

IR-Spektrum (OH-Bande bei 3389 cm^{-1}) und ^1H -NMR-Spektrum (Acetal-Proton: m von $5.72 - 5.50\text{ ppm}$, nach D_2O -Zusatz: d bei 5.55 ppm , $J = 3\text{ Hz}$) sowie Massenspektrum mit $M^+ = m/e = 338$ und folgender Wasser- (18), Isopropyl- (43) und Benzylabspaltung (91) ähneln sehr stark den Spektren der oxidierten Verbindung 153a.

Das Reaktionsprodukt 154a konnte nicht zum Auskristallisieren gebracht werden; nach längerem Aufbewahren und anschließendem Behandeln mit Methanol entstanden schließlich farblose Kristalle, deren Spektren jedoch ganz andere Charakteristika zeigten:



154 b

Im IR-Spektrum fehlt die OH-Bande bei 3380 cm^{-1} ; statt dessen fällt eine scharfe Aldehydcarbonylbande bei 1772 cm^{-1} und ebenso eine deutliche Thiochromoncarbonylabsorption bei 1618 cm^{-1} auf.

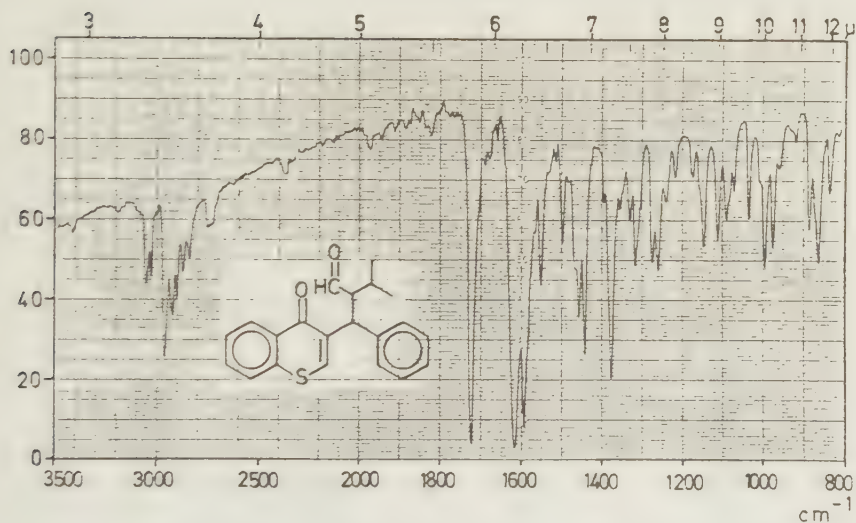


Abb. 24: IR-Spektrum von 154b

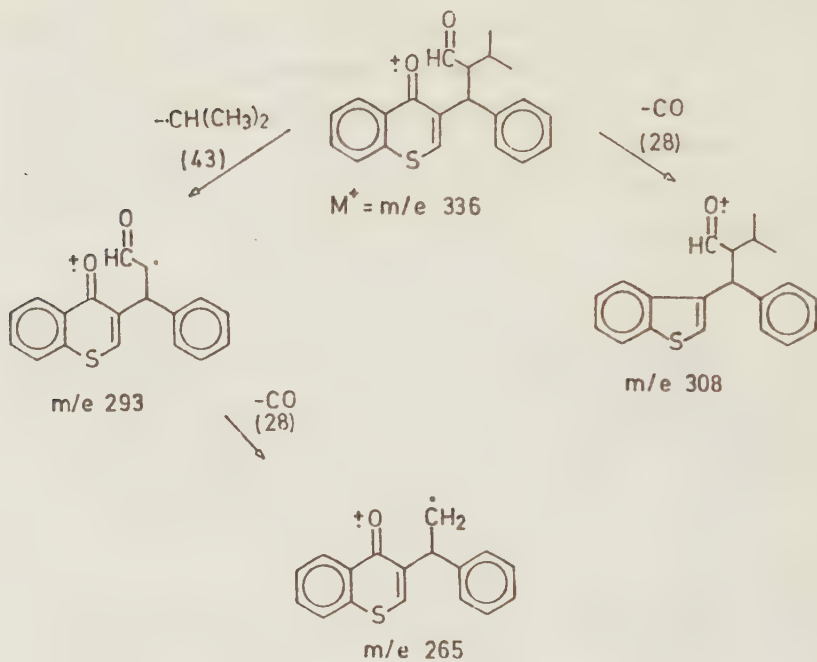
Durch Entkopplungsexperimente nach Einstrahlung bei 3.02 ppm treten die Protonen a und b jeweils als Singulett auf, nach Einstrahlung bei 5.20 ppm erhält man bei 3.02 ppm statt zwei Doppeldoubletts ein Doppeldoublett; Proton b koppelt nach Einstrahlung bei 9.60 ppm nur noch mit den Protonen c ($J = 12$ Hz) und d ($J = 3$ Hz) und ergibt ein Doppeldoublett. Proton d schließlich erscheint als Multiplett zwischen 2.07 und 1.5 ppm, die Isopropylgruppe als Multiplett zwischen 1.23 und 0.80 ppm. Durch Ringöffnung hätte das Thiochroman-4-on-Derivat 154c entstehen müssen:



Offenbar ist durch Luftoxidation das 1-Thiochromon-Derivat 154b entstanden^{*}), da neben ^1H -NMR-Spektrum auch das Massenspektrum für die Bildung von 154b spricht:

^{*} Die Oxidation von Chroman-4-on-Derivaten zu Chromonen durch Luftsauerstoff wurde sowohl von F. Eiden und D. Dölcher [25] als auch bereits 1942 von Reichel und Steudel [83] beschrieben. Letztere erreichten beim Durchleiten von Luft durch eine methanolische Dihydroflavonollösung eine vollständige Oxidation zum Flavonol.

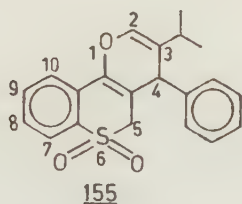
der Molekülpeak liegt im Gegensatz zum Rohprodukt bei $M^+ = m/e = 336$ und eine Wasserabspaltung ist nicht zu beobachten:



Weitere Abspaltung von CH_2^- (14) und Benzylgruppe (50) führt zum 1-Thiochromon ($m/e 161$).

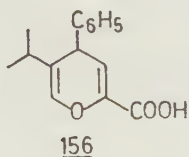
4.5. Darstellung von Pyranothiochromenen

Zur Darstellung des 4-H-Pyrans wurde unter Zusatz von p-Toluolsulfonsäure das 2-Hydroxydihydropyranderivat 153a in absolutem Toluol am Wasserabscheider erhitzt.



Die Struktur dieser Verbindung war mit ihren Spektren und durch Vergleich mit den Daten der von Winkler [82] hergestellten 4-Phenylpyrancarbonsäure 156 beweisbar:

IR-Spektrum: 1682 cm^{-1} (enolische $\text{C}_2 = \text{C}_3$ -Doppelbindung), 1645 cm^{-1} (Doppelbindung $\text{C}_{4a} = \text{C}_{10b}$). Diese Werte stimmen exakt mit denen von Winkler für das 4-H-Pyran 156 gefundenen überein.



^1H -NMR-Spektrum: bei 6.57 ppm fällt ein Singulett für das olefinische Proton an C_2 auf. Das Benzylproton absorbiert als Singulett bei 4.07 ppm, die Methylengruppe als Singulett bei 3.57 ppm, der Isopropylrest als Dublett bei 0.98 ppm ($J = 7 \text{ Hz}$).

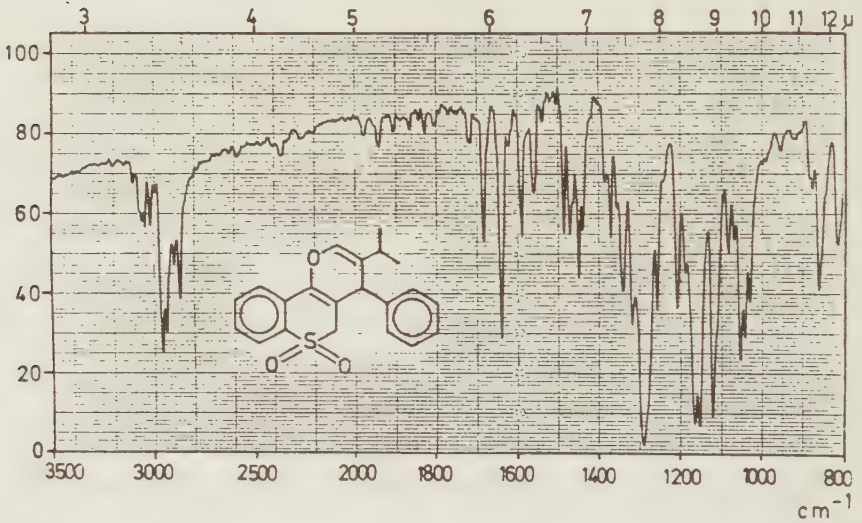


Abb. 26: IR-Spektrum von 155

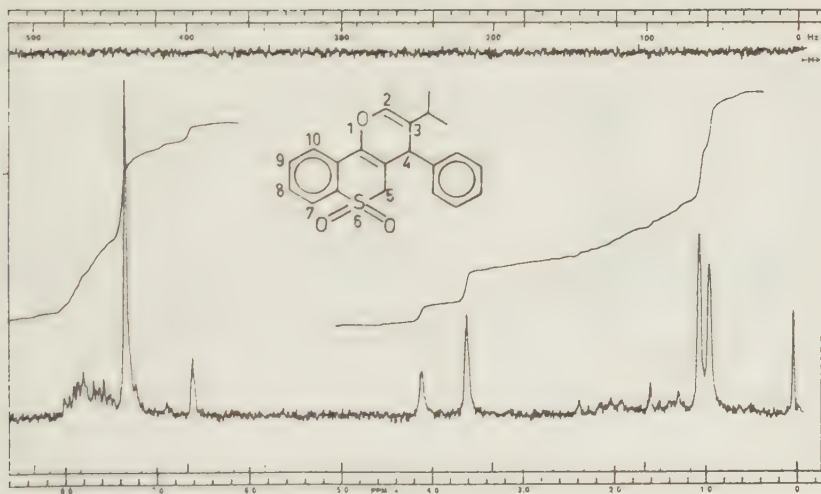
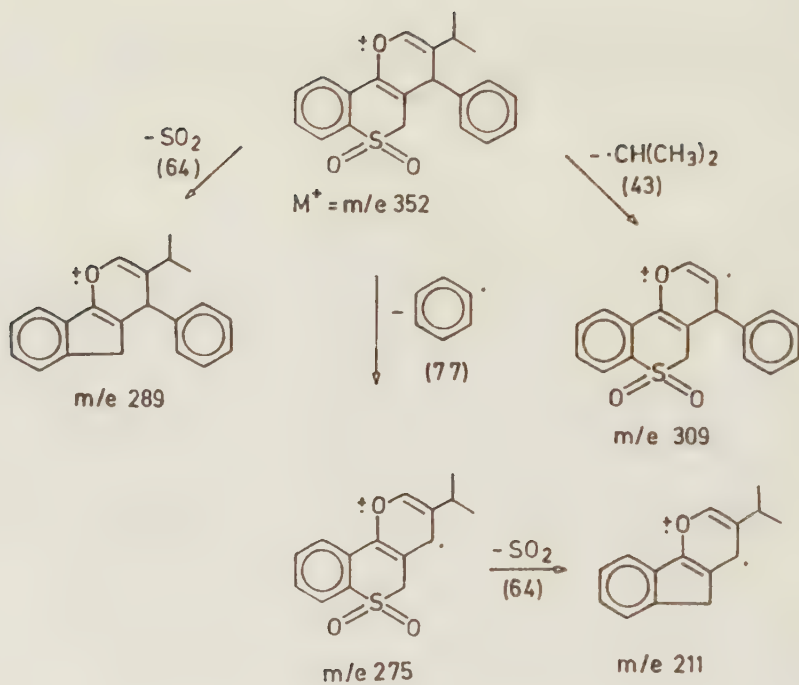
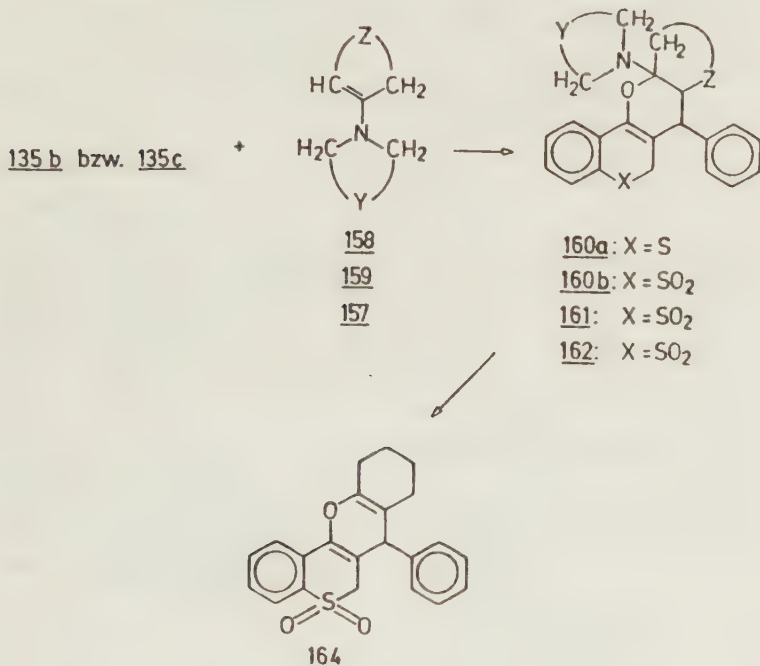


Abb. 27: ^1H -NMR-Spektrum von 155 in CDCl_3

Im Massenspektrum werden deutlich der Isopropylrest (43) und die SO_2 -Gruppe (64) abgespalten; bemerkenswert ist auch die Abspaltung eines Bruchstückes mit der Masse 77:



4.6. Darstellung von cyclohexan- und piperidinanellierten
Aminodihydropyrano- und Pyranothiochromenen

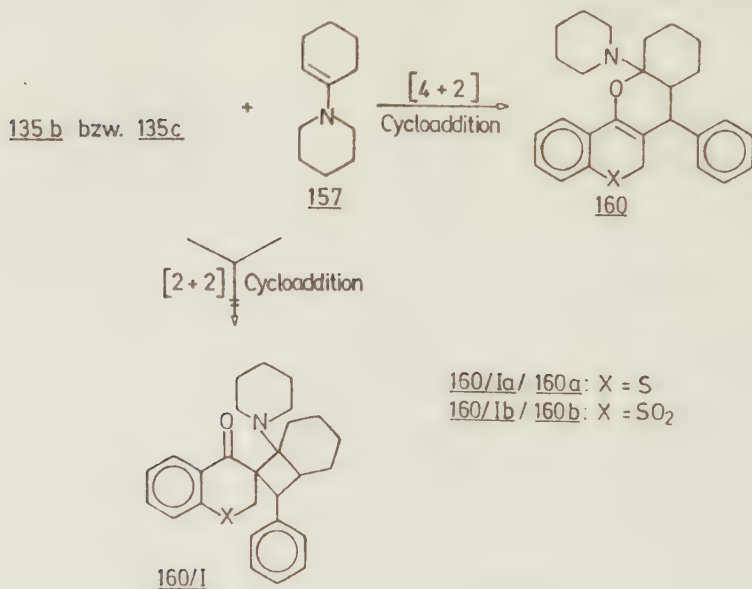


Verb.	Z	Y
<u>157</u> bzw. <u>160</u>	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-(\text{CH}_2)_3-$
<u>158</u> bzw. <u>161</u>	$-(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-\text{CF}_3)_3$ (3)
<u>159</u> bzw. <u>162</u>	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

Ich setzte zuerst mit dem Enamin 157 das 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-on-dioxid (135c) um, da dieses erfahrungsgemäß rascher reagierte als die nicht oxidierte Verbindung 135b.

Nach kurzer Zeit isolierte ich weiße Kristalle, deren Spektren zweifelsfrei zur Struktur 160b paßten.

Zum Vergleich der Reaktionszeiten setzte ich auch 135b ein. Die Bildung des [4 + 2] - Cycloadditionsproduktes 160a dauerte etwa zwanzigmal so lange.



Auch bei diesen Reaktionen kann aufgrund der Spektrendaten ein [2 + 2] - Cycloadditionsprodukt 160/I ausgeschlossen werden.

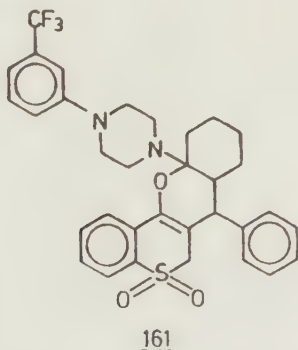
Die IR-Spektren sind sehr ähnlich: die Bande für die enolische C=C-Doppelbindung liegt bei 1640 cm⁻¹ (160a) bzw. 1650 cm⁻¹ (160b).

Auch die ¹H-NMR-Spektren unterscheiden sich wenig: die aromatischen Protonen erscheinen im Spektrum von 160a als Multi-

plett zwischen 7.73 und 7.00 ppm, bei Verbindung 160b zwischen 8.00 und 7.27 ppm. Auch das Benzylproton absorbiert beim nichtoxidierten Derivat im höheren Feld: 160a: d bei 3.50 ppm ($J = 10$ Hz), 160b: d bei 3.63 ppm ($J = 10$ Hz), das mit dem Singulett für die CH_2 -Protonen zusammenfällt. Die Methylengruppe ist ebenfalls diamagnetisch verschoben: 160a: d bei 3.12 ppm ($J = 6$ Hz), 160b: s bei 3.50 ppm. Die Piperidin- und Cyclohexanprotonen treten jeweils als Multi-pletts zwischen 3.00 und 2.30 (m, 4 H) bzw. 2.07 und 1.20 ppm (m, 15 H) auf.

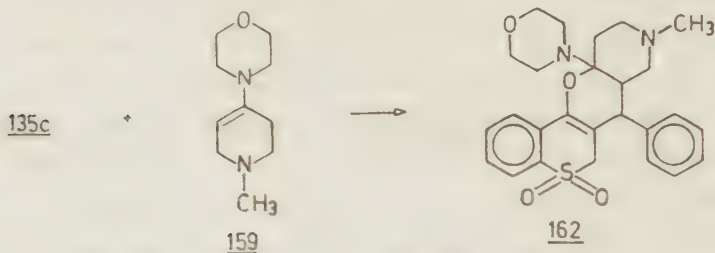
Die Massenspektren zeigen wieder typische Abspaltungen, die für eine Retro-Diels-Alder-Reaktion sprechen (siehe Tabelle 9).

Da Trifluormethyl- und Piperazingruppen oft in pharmazeutisch interessanten Substanzen anzutreffen sind, setzte ich 135c mit Trifluormethylphenylpiperazinylcyclohexen (158a) um und erhielt dabei das Piperazindihydropyran-Derivat 161.



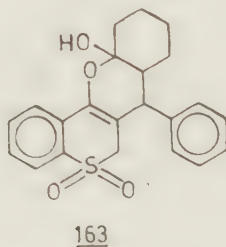
Die Spektrendaten sind den Tabellen 8 und 9 zu entnehmen.

Durch Reaktion mit dem cyclischen Enamin 159 konnte ein weiterer Heterocyclus an das Thiochromonsystem kondensiert werden.



Die Spektrendaten sind ebenfalls den Tabellen 8 und 9 zu entnehmen.

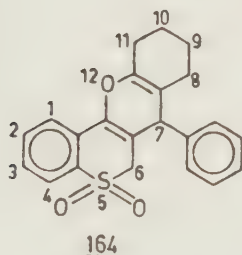
Auch hier wurde durch Erhitzen des Aminodihydropyranothiochromons 160b in Dioxan mit verdünnter Salzsäure die Amino-
gruppe unter Bildung des Halbacetals 163 abgespalten.



Während im IR-Spektrum eine scharfe OH-Bande bei 3465 cm^{-1} und die enolische C=C-Doppelbindung bei 1635 cm^{-1} auftreten, zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für die S-CH₂-Gruppe ein Singulett bei 3.50 ppm, für das Benzylproton ein Dublett bei 3.37 ppm ($J = 10\text{ Hz}$), das wie beim N,O-Acetal 16Ob mit dem Methylen-signal zusammenfällt, und schließlich ein Multiplett von 2.20 - 1.00 ppm (m, 9 H). Bei 2.90 ppm war eine OH-Absorption zu erkennen (s, 1 H).

Auch das Massenspektrum mit einem Molpeak $M^+ = m/e\ 382$ und Abspaltungen für Wasser (18), den Cyclohexenrest (79) und die SO₂-Gruppe (64) zeigte die Bildung des α -Hydroxydihydropyran-Derivates 163 an.

Die Wasserabspaltung zum Pyranothiochromen-Derivat 164 gelang auch hier ohne Schwierigkeiten durch Erhitzen in trockenem Toluol unter p-Toluolsulfonsäurezusatz am Wasserabscheider.



Das IR-Spektrum zeigt keine OH-Bande mehr; bei 1710 cm^{-1} tritt jetzt die Bande für die $C_{7a} = C_{11a}$ -Doppelbindung, bei 1655 cm^{-1} für die enolische $C = C$ -Doppelbindung auf.

Im ^1H -NMR-Spektrum sind ein Dublett bei 3.82 ppm für das Benzylproton ($J = 2\text{ Hz}$), ein Singulett bei 3.57 ppm für die $S\text{-CH}_2$ -Gruppe, ferner Multipletts zwischen 2.63 und 2.13 ppm (m, 2 H) und von $2.00 - 1.43\text{ ppm}$ (m, 6 H) bemerkenswert.

Im Massenspektrum fällt neben der Abspaltung von SO_2 (64) - wie im Spektrum von 155 - die Abspaltung eines Bruchstückes mit der Masse 77 auf.

Tabelle 8: IR- und ^1H -NMR-Daten der Aminopyran- und Benzylchromon bzw. -1-thiochromon-Derivate

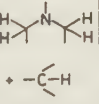
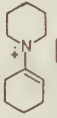
IR-Daten cm^{-1}				^1H -NMR-Daten, δ -Werte [ppm] J = Hz; in CDCl_3						
Verb.	enol. C=C- Dop- pelb.	C=O	(Thio-) Chromon- C=C- Doppelb.	 (d, J=10)	 (s, 2H)	Benzyl- proton (d, J=10)	 (m, 4H)	 + C ₃ -Proton (m, 6H)	 (s, 3H)	 (m, 6H)
<u>149a</u>	1680			4.52	4.25 (d, J=10)	3.33	3.23-2.80	2.63-1.73	2.33	1.12-0.67
<u>149b</u>	1662			4.46	3.13	3.40	3.13-2.83	2.77-1.82	2.33	1.13-0.70
<u>149e</u>	1662			4.50	3.58	3.22	3.17-2.77	2.70-1.57	2.37	1.20-1.63
<u>149f</u>	1645			4.62	3.53	3.38	3.30-2.83	2.73-1.75	2.35	1.17-0.70
<u>152a</u>		1634	1607		3.92					
<u>152b</u>		1620	1589		4.07					
					 (s, 2H)	Benzyl- proton (d, J=10)	übrige Protonen		 (s, 3H)	
<u>161</u>	1648		1620		3,55	3.65 (d, J=1)	3.27 - 1.27 (m, 17 H)			
<u>162</u>	1645		1595		zw. 3.80 und 3.33 verd.	4.17- 3.83 (m)	3.80 - 3.33 (m, 4H) 3.00 - 1.67 (m, 11H)		2.23 (s)	

Tabelle 9: Daten der Massenspektren der Aminopyran-Derivate

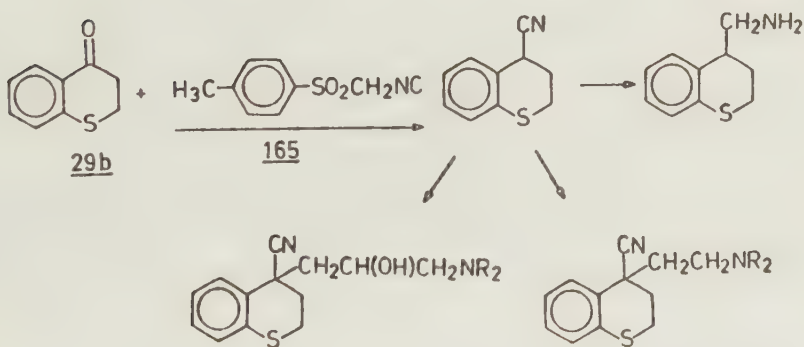
Verb.	M ⁺	M ⁺ -84	M ⁺ -168	HC(CH ₃) ₂	NO ₂	SO ₂				
							165	168	182	310
<u>149a</u>	M ⁺ 404		236						168	
<u>149b</u>	M ⁺ 420		252		M ⁺ -43 377				168	
<u>149d</u>	M ⁺ 449		281		218-46 235				168	
<u>149e</u>	M ⁺ 465		297		M ⁺ -43 422	297-46 251			168	
<u>149f</u>	M ⁺ 497		329			329-46 283	329-64 265		168	
<u>160a</u>	M ⁺ 417	333	252				165			
<u>160b</u>	M ⁺ 449	365	284			M ⁺ -64 385	165			
<u>161</u>	M ⁺ 594		M ⁺ -310 284			284-64 220				310
<u>162</u>	M ⁺ 466		M ⁺ -182 284			284-64 220			182	

5. Anhang

Versuche zur Darstellung von 4-Amino-substituierten

1-Thiochromanen

Mit Tosylmethylisocyanid (TOSMIC, 165) können Ketone in das nächsthöhere Nitril umgewandelt werden [84]. Ein nach dieser Methode aus 1-Thiochroman-4-on (29b) gewonnenes 4-Cyano-1-thio-chroman wäre eine geeignete Substanz zur Darstellung von 4-Aminomethyl-substituierten 1-Thiochromanen. Durch Alkylierung in 4-Stellung wäre außerdem die Bildung von β -Blocker-analogen Aminoalkanolen möglich:



Ich versetzte deshalb 1-Thiochroman-4-on (29b) mit TOSMIC (165), erhielt aber trotz Variation der Versuchsbedingungen [84] stets außer Zersetzungsprodukten nur die Ausgangsverbindung zurück.

Bei Umsetzung von Chroman-4-on (29a) mit TOSMIC (165) konnte ich dagegen farblose Kristalle isolieren, deren Analysen und Spektren aber nicht zu einem 4-Cyanochroman passen.

IR-Spektrum: es tritt zwar bei 2240 cm^{-1} eine Nitrilbande auf, jedoch ist zwischen 3300 und 2800 cm^{-1} eine OH-Valenzabsorption zu erkennen, bei 1645 cm^{-1} tritt eine deutliche C=O-Bande auf.

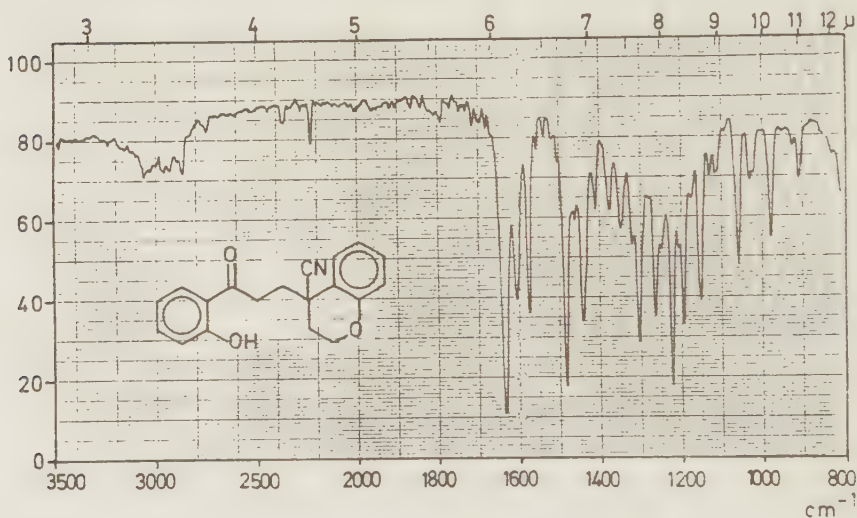


Abb. 29: IR-Spektrum von 166

^1H -NMR-Spektrum: 12.06 ppm (s, verschwindet nach D_2O -Zusatz), 7.77 ppm (dd für ein periständiges H), 7.67 - 6.76 ppm (Aromatenmultiplett für 7 Protonen), 4.33 ppm (t für 2 Protonen, $J = 5 \text{ Hz}$), 3.45 bis 3.18 ppm (m für 2 Protonen), 2.70 bis 2.33 ppm (m für 4 Protonen).

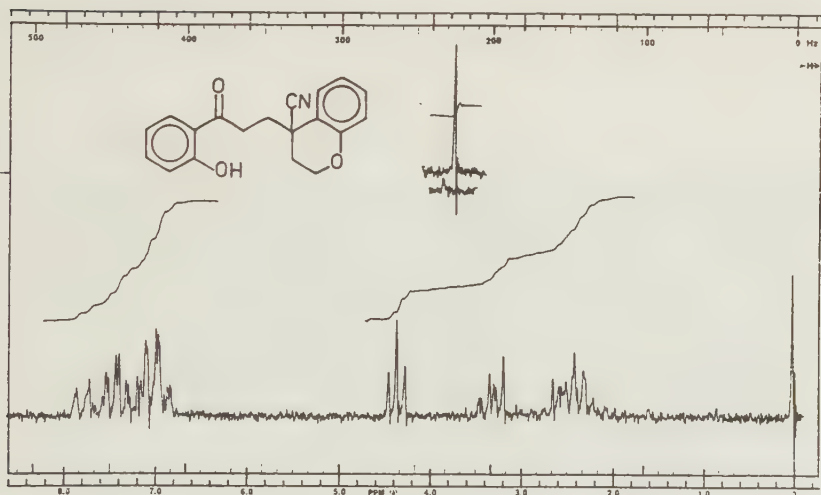
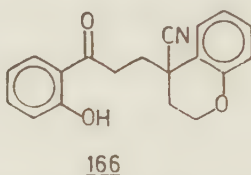
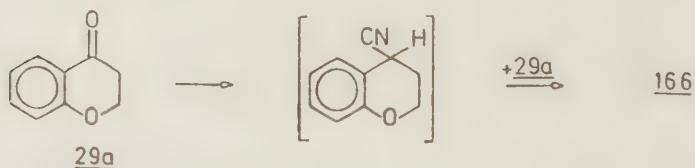


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von 166 in CDCl_3

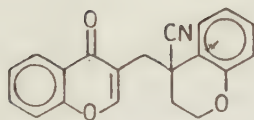
Auch das Massenspektrum (Molpeak $M^+ = m/e$ 307, Fragmentation bei m/e 159 für das 4-Cyanochroman) spricht für das Vorliegen der Struktur 166:



Offensichtlich ist unter dem Einfluß von Kalium-*tert*-butylat der Chromanonring geöffnet worden; Reaktion mit dem intermediär gebildeten 4-Cyanchroman-anion führt dann zu 166:



166 ließ sich durch Erhitzen mit überschüssigem Dimethylformamiddimethylacetal in ein Kondensationsprodukt überführen, dessen Spektren gut zum Chromon-Derivat 167 passen:



167

IR-Spektrum: die OH-Bande ist verschwunden, bei 2240 cm^{-1} erscheint weiterhin eine Nitrilbande.

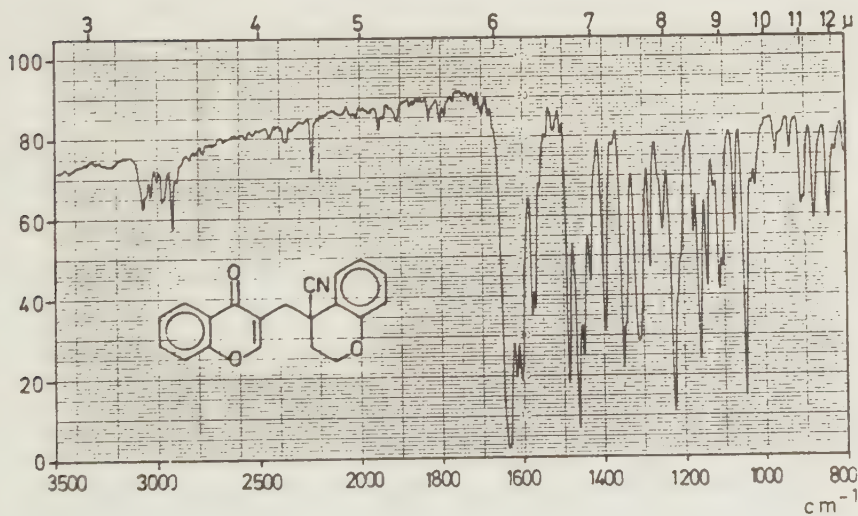


Abb. 31: IR-Spektrum von 167

^1H -NMR-Spektrum: das Signal für ein OH-Proton fehlt; 8.20 ppm (dd für das $\text{C}_5\text{-H}$), 7.55 ppm (Vinylproton an C_2), 7.77 - 6.80 ppm (Aromatenmultiplett für 7 Protonen), 4.67 - 4.23 ppm (m für 2 Protonen), AB-System bei 3.45 und 2.95 ppm für 2 Protonen ($J = 14 \text{ Hz}$), 2.27 ppm (t für 2 Protonen, $J = 5 \text{ Hz}$).

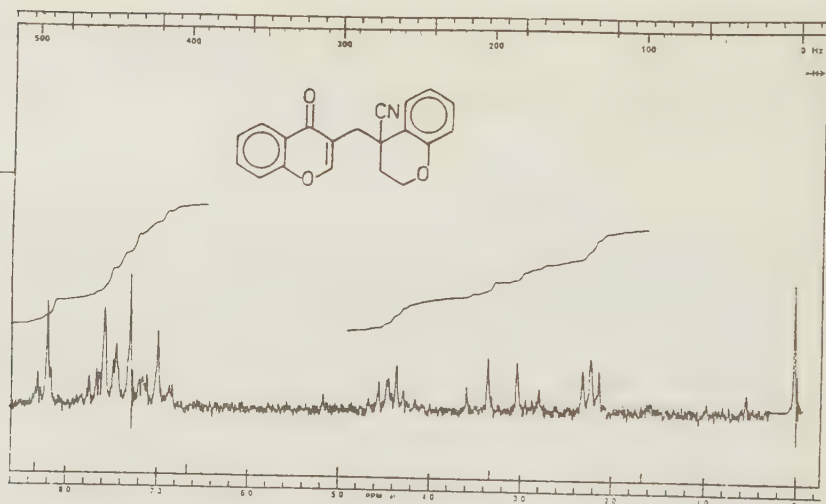
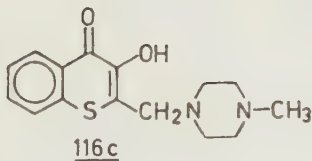
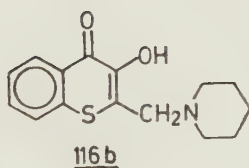
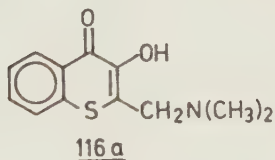
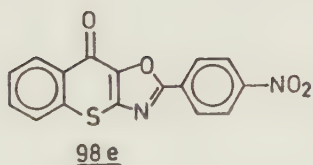
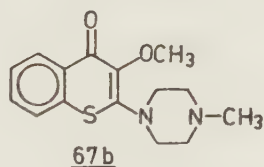
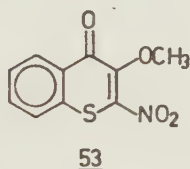
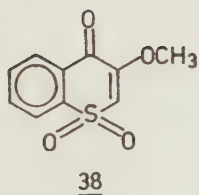
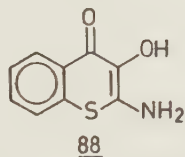
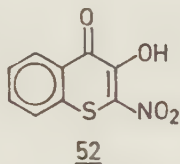
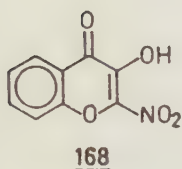


Abb. 32: ^1H -NMR-Spektrum von 167 in CDCl_3

Massenspektrum: Molpeak $\text{M}^+ = m/e$ 317 und Abspaltung für ein 4-Cyanochroman (159).

6. Pharmakologische Prüfung

Bei nachfolgend aufgeführten Substanzen wurde eine pharmakologische Erstprüfung an NMRI-Mäusen auf zentrale Wirksamkeit durchgeführt.



3-Methoxy-2-(4-methylpiperazino)-4H-1-benzothiopyran-4-on (67b), das infolge seiner Wasserlöslichkeit i.p. verabreicht werden konnte, führte zu einer signifikanten Verringerung der motorischen Aktivität (Dosisbereich: 5 - 10 mg/kg, physiologische Kochsalz-Lösung). 67b antagonisierte außerdem die erregende Wirkung von Amphetamin (5 mg/kg i.p.) und führte in Kombination mit Pentamethylenetetrazol (75 mg/kg i.p. 5 min nach i.p. Gabe von 10 mg/kg 67b) unter verstärkten tonisch-klonischen Krämpfen meist zum Tod der Versuchstiere. Die Barbituratnarkose wurde durch 67b nicht beeinflusst, eine mögliche analgetische Wirkung konnte im HOT-PLATE-Test nicht festgestellt werden (Dosis 10 mg/kg i.p.)

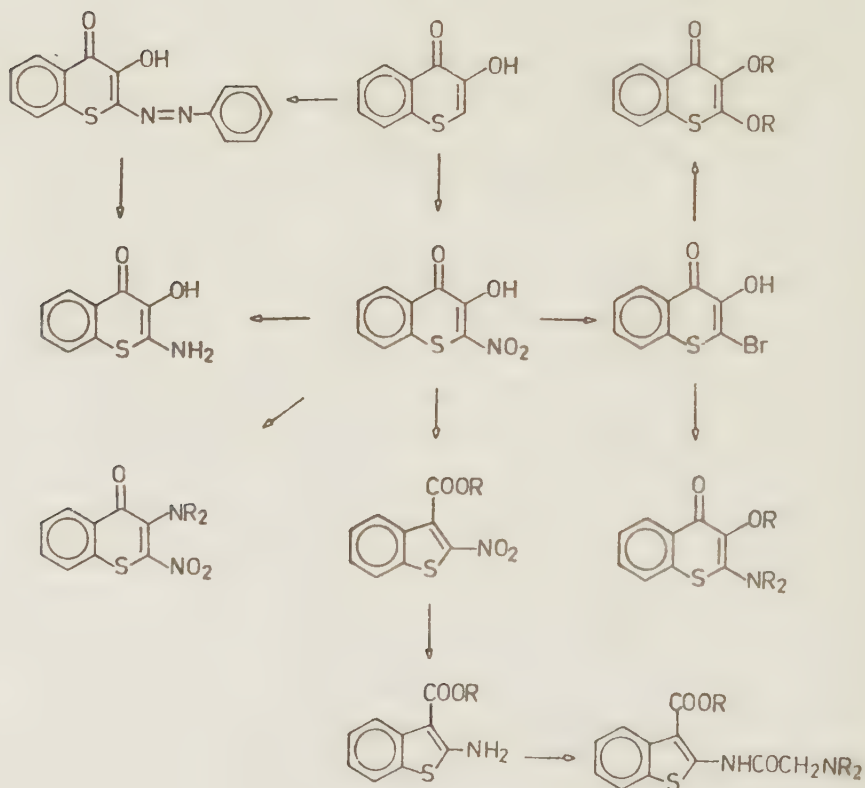
Neben 67b, erwies sich 3-Hydroxy-2-nitro-4H-1-benzothiopyran-4-on (52), allerdings erst in wesentlich höherer Dosierung, als zentral wirksam. 52 hemmte deutlich die Spontanmotilität (Dosis 50 und 100 mg/kg p.o./PÄG 400) im Lichtschrankenkäfig und verlängerte im Gegensatz zu 67b die Barbituratnarkose signifikant (Dosis 100 mg/kg). Auch 50 mg/kg waren bereits narkosepotenzierend wirksam, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant. Die Pentetrazol-Toxizität wurde verstärkt, analgetische Effekte waren im getesteten Dosisbereich (50 - 100 mg/kg) nicht feststellbar. Es ist nicht auszuschließen, daß die bei 52 gefundenen Effekte toxizitätsbedingt sind. Die Voruntersuchung auf akute Toxizität war wegen der Schwerlöslichkeit der Verbindungen nur bis zu einer Dosis von 300 mg/kg vorgenommen worden. Dabei wurden keine akuten Toxizitäts-

symptome festgestellt (Beobachtungszeitraum 14 Tage).

Alle übrigen Substanzen besaßen keine zentralen Wirkqualitäten.

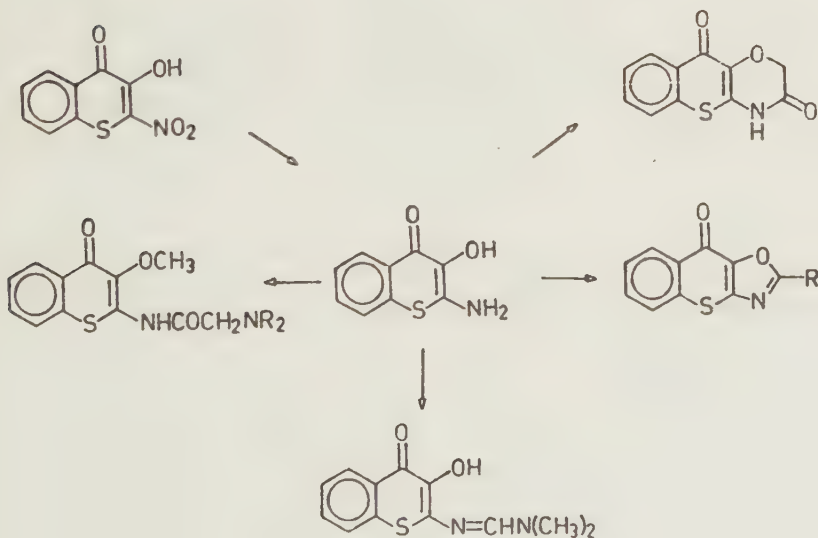
7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über Versuche zur Synthese von Arzneistoffen mit 1-Thiochroman-Struktur berichtet.



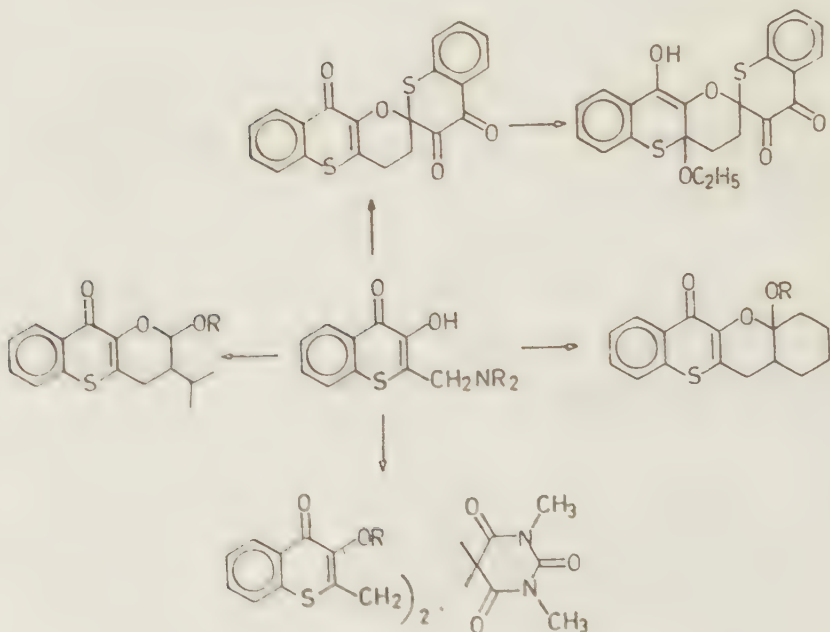
1. Aus 3-Hydroxy-1-thiochromon läßt sich mit Salpetersäure das 2-Nitro-Derivat herstellen, eine Verbindung, die im Tierversuch stark dämpfende Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigt. Das 2-Nitro-Derivat setzt sich mit Acetyl-bromid zum 2-Brom-thiochromon um, das sich mit nucleophilen Reagentien (Aminen, Alkoholaten) in 2-Amino- bzw. 2-Alkoxy-1-thio-chromon-Derivate überführen läßt.

Amine reagieren mit dem 2-Nitro-1-thiochromon, je nach Bedingungen, zu Nitroenamin-Derivaten oder, unter Ringverengung zu 2-Nitro-1-benzothiophen-3-carbonsäureestern, die sich zu 2-Amino-1-benzothiophen-Derivaten reduzieren lassen (siehe S. 136).

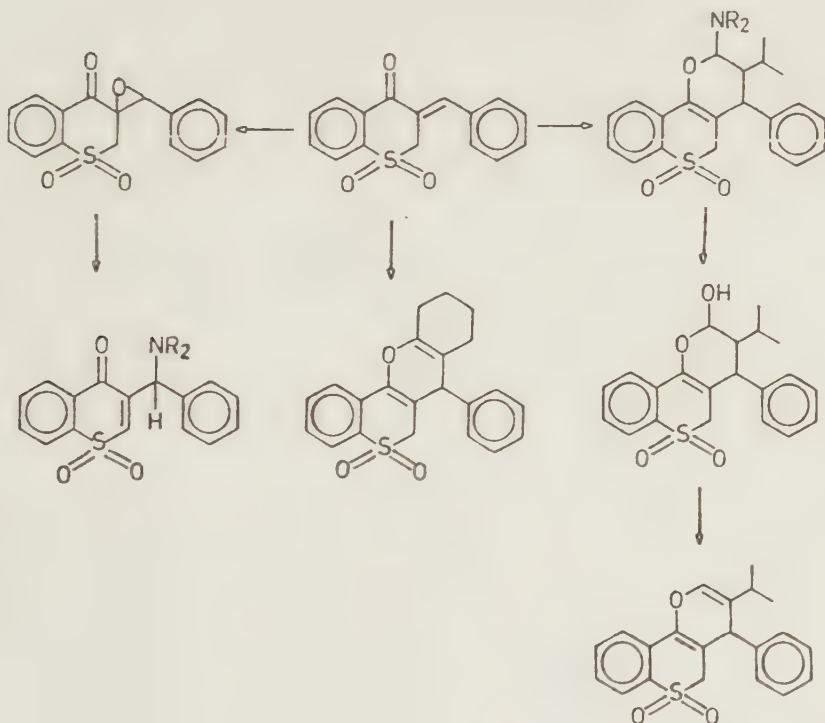


Durch Reduktion des 2-Nitro-1-thiochromons entsteht das 2-Amino-Derivat, das auch über 2-Arylazo-Derivate zu pharmakologisch interessanten 2-Aminoacetamido-1-thiochromonen, zu Amidinen und zu heterocyclisch anellierten 1-Thiochromonen umsetzbar ist (siehe S. 137).

Aminoalkylierung von 3-Hydroxy-1-thiochromon führt zu 2-Dialkylaminomethyl-Derivaten, die beim Erhitzen "Dimere" bilden, mit β -Dicarbonylverbindung und Enaminen umgesetzt werden können (z.T. unter Bildung von Benzothiopyranopyranen).



2. Ausgehend von 3-Benzyliden-1-thiochroman-4-onen (und 1,1-S-dioxiden) können über eine Epoxidierung die 3-Aminobenzyl-1-thiochromone gewonnen werden, mit Enaminen bilden sich Aminopyrano-1-thiochromene und daraus, durch Hydrolyse, Pyrano-1-thiochromen-Derivate.



EXPERIMENTELLER TEIL

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Allgemeine Angaben	146
Darstellung der Ausgangsverbindung	148
Darstellung der beschriebenen Verbindungen	149
3-Methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>36</u>)	149
4-Oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (<u>37</u>)	150
3-Methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (<u>38</u>)	151
6H-[1]-Benzothiopyrano[3,4-b]chinoxalin (<u>39</u>)	152
2,3,4,6,7,10-Hexahydro-5H-[1]benzothiopyrano[3,4-b] pyrano-[2,3-f]pyrano[3,2-h]chinoxalin (<u>41</u>)	153
3-Hydroxy-2-phenylazo-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>42</u>)	154
3-Hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-thion (<u>46</u>)	155
3-Hydroxy-2-nitro-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>52</u>)	156
2-Nitro-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>53</u>)	157
2-Nitro-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (<u>54</u>)	158
2-Brom-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>55</u>)	159
2-Brom-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>56</u>)	160
2-Brom-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (<u>57</u>)	161
3-Methoxy-2-piperidino-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>67a</u>) ..	162
3-Methoxy-2-(4-methylpiperazino)-4H-1-benzothiopyran- 4-on (<u>67b</u>)	163
3-Methoxy-2-morpholino-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>67c</u>) ..	164
2-Dimethylamino-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>67d</u>)	165
2,3-Dimethoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>68a</u>)	166
2-Ethoxy-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>68b</u>)	167
11H-[1]-Benzothiopyrano[3,2-b]pyrimidazol-11-on (<u>71</u>) ...	168

2-Nitrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (<u>73</u>)....	169
2-Nitrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester (<u>74</u>).....	170
2-Nitrobenzo[b]thiophen-3-carboxmorpholid (<u>75</u>).....	171
2-Morpholinobenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (<u>76</u>).....	172
2-Morpholinobenzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester (<u>77</u>).....	173
2-Morpholino-3-nitro-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>78</u>).....	174
2-Aminobenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (<u>79</u>)....	175
2-Chloracetylaminobenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (<u>80</u>).....	176
2-(Diethylaminoacetylaminobenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (<u>81</u>).....	177
2-Amino-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>88</u>).....	178
2-Amino-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>89</u>).....	179
N ² -(3-Hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)-N ¹ ,N ¹ -dimethylformamidin (<u>90</u>).....	180
2-Acetyl-amino-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (<u>93</u>).....	181
N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)acetamid (<u>94</u>).....	182
N-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)chloracetamid (<u>95</u>).....	183
[1]-Benzothiopyrano[3,2-b]-1,4-oxazin-3(2H),1o(4H)-dion (<u>96</u>).....	184
2-Methyl-9H-[1]-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (<u>98a</u>).....	185
2-Dichlormethyl-9H-[1]-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (<u>98b</u>).....	186
2-Phenyl-9H-[1]-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (<u>98c</u>).....	187

2-(4-Tolyl)-9H-1-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (<u>98d</u>)	188
2-(4-Nitrophenyl)-9H-1-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (<u>98e</u>)	189
N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)chloracetamid (<u>1o2</u>)	190
N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)jodacetamid (<u>1o3</u>)	191
N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)piperidinoacetamid (<u>1o4a</u>)	192
N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)diethylaminoacetamid (<u>1o4b</u>)	193
N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)morpholinoacetamid (<u>1o4c</u>)	194
2,2'-Methylendi-(3-hydroxychromon) (<u>114</u>)	195
2-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>116a</u>)	196
3-Hydroxy-2-piperidinomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>116b</u>)	197
3-Hydroxy-2-(4-methylpiperazinomethyl)-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>116c</u>)	198
3-Hydroxy-2-[4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinomethyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>116d</u>)	199
2-Diethylaminomethyl-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>116e</u>)	200
3-Hydroxy-2-morpholinomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>116f</u>)	201
3-Hydroxy-2-(N-methyl-N-phenylaminomethyl)-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>116g</u>)	202
3-Hydroxy-2-phenylaminomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>116h</u>)	203

2,2'-(1,4-Piperazindiyldimethylen)di-(3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on) (<u>117</u>)	204
3-Hydroxy-2- [α-(phenylamino)benzyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on (<u>118</u>)	205
5,5-Bis-(3-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-ylmethyl)-1,3-dimethylbarbitursäure (<u>125a</u>)	206
5,5-Bis-(3-acetoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-ylmethyl)-1,3-dimethylbarbitursäure (<u>125b</u>)	207
Spiro-[2H-benzothiopyran-2,2' (3'H)-[1]benzothiopyrano[3,2-b]pyran]-3(4H) 4,10' (4'H)-trion (<u>127a</u> bzw. <u>127b</u>)	208
4a'-Ethoxy-4',4a'-dihydro-10'-hydroxy-spiro [2H-1-benzothiopyrano-2,2' (3'H)-[1]-benzothiopyrano[3,2-b]pyran]-3-(4H),4-dion (<u>128a</u> bzw. <u>128b</u>)	210
3,4-Dihydro-2-hydroxy-3-isopropyl-[1]-benzothiopyrano [3,2-b]pyran-10(2H)-on (<u>130a</u>)	211
1,2,3,10-Tetrahydro-3-isopropyl-10-oxo[1]benzothiopyrano[3,2-b]pyran-2-yl-acetat (<u>130b</u>)	212
2,3,4,4a,12,12a-Hexahydro-4a-hydroxy-[1]benzothiopyrano[3,2-b]chromen-6(1H)-on (<u>134a</u>)	213
2-(1-Oxo-2-cyclohexylmethyl)-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (<u>134b</u>)	214
3-[α-Benzylamino)benzyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (<u>147a</u>)	215
3-[α-Morpholino)benzyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (<u>147b</u>)	216
3-[α-[4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazino]benzyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (<u>147c</u>)	217
3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-phenyl-2H,5H-pyrano[3,2-c]chromen (<u>149a</u>)	218
3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran (<u>149b</u>) ...	219

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)- 4-phenyl-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran -6,6-dioxid (<u>149c</u>)	220
3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino) -4-(4-nitrophenyl)-2H,5H-pyrano[3,2-c]chromen (<u>149d</u>)...	221
3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino) -4-(4-nitrophenyl)-2H,5H-[1]benzothiopyrano [4,3-b]pyran (<u>149e</u>)	223
3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino) -4-(4-nitrophenyl)-2H,5H-[1]benzothiopyrano [4,3-b]pyran-6,6-dioxid (<u>149f</u>)	224
3,4-Dihydro-3-isopropyl-4-phenyl-2H,5H-[1] benzothiopyrano[4,3-b]pyran-2-ol-6,6-dioxid (<u>153a</u>)	225
2-Isopropyl-3-(4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl) -3-phenylpropanal (<u>154b</u>)	226
3-Isopropyl-4-phenyl-4H,5H-[1]-benzothiopyrano [4,3-b]pyran-6,6-dioxid (<u>155</u>)	227
7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-piperidino- 6H,11aH-[1]-benzothiopyrano[4,3-b]chromen (<u>160a</u>)	228
7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-piperidino -6H,11aH-[1]-benzothiopyrano[4,3-b]chromen-5,5- dioxid (<u>160b</u>)	229
7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-[4-(3-tri- fluormethylphenyl)piperazino]-6H,11aH-[1]-benzo- thiopyrano[4,3-b]chromen-5,5-dioxid (<u>161</u>)	230
7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-9-methyl-11a-morpho- lino-7-phenyl-6H,7H-[1]benzothiopyrano[3,4'-5,6] pyrano[3,2-c]pyridin-5,5-dioxid (<u>162</u>)	231
7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-6H,11aH-[1]- benzothiopyrano[4,3-b]chromen-11a-ol-5,5-dioxid (<u>163</u>)	232

8,9,10,11-Tetrahydro-7-phenyl-6H,7H-[1]- benzothiopyrano[4,3-b]chromen-5,5-dioxid (<u>164</u>)	233
4-[3-(2-Hydroxyphenyl)-3-oxopropyl]chroman-4- carbonitril (<u>166</u>)	234
4-(4-Oxo-4H-chromen-3-yl)chroman-4-carbonitril (<u>167</u>)...	236
 Pharmakologische Methodik	 237

1. Meßgeräte

Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Linström;

UV-Spektrophotometer Modell 25 (Fa. Beckmann Instruments GmbH)

und UV-Spektralphotometer PMQ II (Fa. Carl Zeiss);

IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Fa. Beckmann Instruments GmbH);

Kernresonanzspektrometer T-60 (Fa. Varian);

CHN-Rapid (Fa. Heraeus).

Ein Teil der Analysen wurde in den mikroanalytischen Labors

I. Beetz in Kronach durchgeführt.

2. Allgemeine Angaben

Die Ausbeuten beziehen sich, wenn nicht besonders vermerkt, auf die einmal umkristallisierte und getrocknete Substanz. Schmelzpunkte sind in °C, nicht korrigiert, angegeben.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck) mit folgenden Laufmitteln verwendet:

LM 1: Toluol/Aceton (18:2,5)

LM 2: Toluol/Methanol/Ethylacetat (12:4:6)

Für die präparative Schicht-Chromatographie wurden PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F-254 (Fa. Merck), Schichtdicke 2 mm verwendet. Das Laufmittel ist in den Arbeitsvorschriften jeweils angegeben.

Zur Säulenchromatographie wurde als Füllmaterial Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM), Aktivitätsstufe 2-3 (Fa. Merck) verwendet. Eluation erfolgte mit Chloroform.

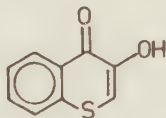
Sofern bei den Spektren nicht anders vermerkt, gelten folgende Bedingungen:

IR-Spektren: KBr-Preßlinge

¹H-NMR-Spektren: Sämtliche Spektren wurden bei 60 MHz aufgenommen, die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala und Tetramethylsilan als inneren Standard. Durch D₂O austauschbare Signale sind entsprechend gekennzeichnet.

UV-Spektren: Wenn nicht besonders vermerkt, wurden methanolische Lösungen verwendet.

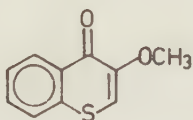
3-Hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (33) [26]



3.29 g (20 mmol) 1-Thiochroman-4-on (29b) wurden unter Erwärmen in 20 ml Ethanol gelöst, mit 3.15 g (21 mmol) p-Nitrosodimethylanilin und einigen Tropfen wässriger KOH versetzt und 10 min in der Siedehitze weiter gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Rote Kristalle vom Schmp. 142°C (Schmp. Lit. 142°C), Ausb. 2.51 g (65 %).

2.96 g (10 mmol) (32b) wurden in 30 ml H₂SO₄ 60 proz. suspendiert und 20 min auf 110°C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Suspension wurde auf Eis gegossen, der Niederschlag mit Eiswasser säurefrei gewaschen, umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 172°C (Schmp. Lit. 172°C), Ausb. 1.58 g (89 %).

3-Methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (36)



0.9 g (5 mmol) 33 wurden in 25 ml Methanol suspendiert und mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung versetzt, wobei 33 allmählich in Lösung ging. Nach 2 h wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 137.5°C, Ausb. 0.70 g (73%).

C₁₀H₈O₂S

Ber. C 62.48 H 4.19 S 16.68 (192.24)

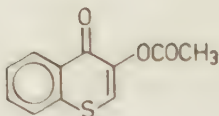
Gef. C 62.35 H 4.17 S 16.52 (192 ms)

IR: 3040, 2970, 2930, 2840 (CH); 1630 (C=O);
1598 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.63 (dd, 1H); 7.63-7.33 (m, 3H); 6.9 (s, 1H);
3.88 (s, 3H).

UV: 369, 258 nm (log ε = 4.03, 4.40).

4-Oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (37)



0.9 g (5 mmol) 33 wurden mit 5 ml Acetylchlorid 50 min bei 60°C gerührt. (Bei der Umsetzung mit Acetanhydrid wurde eine halbe h auf 120°C erhitzt). Danach wurde i.Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Petrol-ether. Nach dem Auskochen mit Petrolether und Einengen auf das halbe Volumen Lösungsmittel fielen in der Kälte farblose glänzende Plättchen aus. Diese wurden aus Isopropanol umkri-stallisiert. Schmp. 104°C, Ausb. 0.64 g (58 %).

$C_{12}H_8O_3S$

Ber. C 60.00 H 3.66 S 14.56 (220.25)

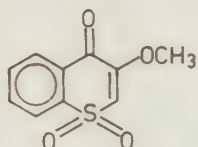
Gef. C 60.01 H 3.75 S 14.30 (220 ms)

IR: 3280, 3030 (CH); 1760 (Ester-C=O); 1625 (Thiochromon-C=O); 1598 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(CDCl₃): δ = 8.63 (dd, 1H); 7.77-7.50 (m, 3H); 2.36 (s, 3H).

UV: 348, 256 nm (log ϵ = 4.12, 4.37).

3-Methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (38)



0.19 g (1 mmol) 36 wurden in 2 ml Eisessig gelöst und mit 1 ml 30 proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Beim Erwärmen auf 100°C entfärbte sich die Lösung innerhalb 15 min. Nach dem Erkalten fielen farblose Kristalle aus, die aus Ethanol umkristallisiert wurden. Schmp. 218°C, Ausb. 0.20 g (88 %).

$C_{10}H_8O_4S$

Ber. C 53.56 H 3.60 S 14.30 (224.24)

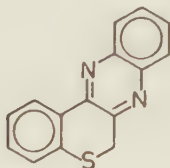
Gef. C 53.39 H 3.63 S 14.28 (224 ms)

IR: 3090, 3040, 2980, 2856 (CH); 1693 (C=O);
1623, 1590 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(DMSO- d_6): δ = 8.23-7.7 (m, 4H); 7.36 (s, 1H); 3.80 (s, 3H).

UV: 304, 302, 266 nm ($\log \epsilon$ = 3.77, 3.77, 4.22).

6H-[1]-Benzothiopyrano[3,4-b]chinoxalin (39)



0.18 g (1 mmol) 33 und 0.11 g (1 mmol) o-Phenylendiamin (40a) wurden in 10 ml Ethanol mit 18 Tropfen Eisessig versetzt und 42 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Filtrieren der Lösung fielen Kristalle aus, die aus Ethanol umkristallisiert wurden. Gelbe Kristalle vom Schmp. 140.5°C, Ausb. 0.21 g (84 %).

$C_{15}H_{10}N_2S$

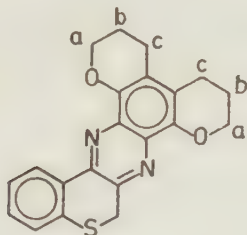
Ber. C 71.97 H 4.03 N 11.19 S 12.81 (250.32)

Gef. C 71.99 H 4.04 N 11.21 S 12.64 (250 ms)

IR: 3060, 2965, 2910 (CH); 1595 (C=C); 1575 (N=N)
cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.52 (dd, 1H); 8.23-7.27 (m, 7H); 4.3 (s, 2H).

2,3,4,6,7,10-Hexahydro-5H-[1]benzothiopyrano[3,4-b]pyrano-
[2,3-f]pyrano[3,2-h]chinoxalin (41)



0.36 g (2 mmol) 33 wurden mit 0.44 g (2 mmol) Dipyranophenylendiamin (4ob) in 15 ml Ethanol 3 h rückfließend erhitzt und anschließend im Eisbad gerührt. Der Niederschlag wurde aus Dioxan umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 251-253°C, Ausb. 0.52 g (72 %).

$C_{21}H_{18}N_2O_2S$

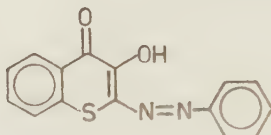
Ber. C 69.59 H 5.00 N 7.73 S 8.85 (362.45)

Gef. C 68.81 H 5.06 N 7.81 S 8.88 (362 ms)

IR: 3070, 2990, 2940, 2870 (CH); 1625, 1615, 1595 (C=C); 1560 (N=N) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.57 (dd, 1H); 7.70-7.17 (m, 3H); 4.57-4.23 (m, 6H); 2.75 (t, 4H, $J=7Hz$); 2.40-2.00 (m, 4H).

3-Hydroxy-2-phenylazo-4H-1-benzothiopyran-4-on (42)



0.9 g (5 mmol) 33 wurden in einer Mischung von 15 ml Eisessig und 0.47 g (5.7 mmol) Natriumacetat gelöst und unter Rühren mit 0.80 g Benzoldiazoniumchlorid (dargestellt aus einer Lösung von 0.76 (5.86 mmol) Anilinhydrochlorid in 5 ml Eisessig und Zutropfen von 0.62 g (6 mmol) Butylnitrit) versetzt. Nach 30 min wurde der entstandene Kristallbrei mit der doppelten Menge Wasser verdünnt und abgesaugt. Aus Isopropanol umkristallisiert. Orangerote Kristalle vom Schmp. 190°C (Zers.), Ausb. 0.84 g (60 %).

$C_{15}H_{10}N_2O_2S$

Ber. C 63.82 H 3.57 N 9.92 S 11.36 (282.32)

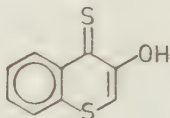
Gef. C 63.57 H 3.62 N 9.85 S 10.90 (282 ms)

IR: 3290 (OH); 3060 (CH); 1610, 1587 (C=C);
1570 (N=N) cm^{-1} .

1H -NMR(CDCl₃): δ = 8.57 (dd, 1H); 8.13-7.46 (m, 8H).

UV: 460, 458, 374, 372 nm (log ϵ = 3.92, 3.92,
4.19, 4.19).

3-Hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-thion (46)



0.72 g (4 mmol) 33 wurden in 70 ml trockenem Toluol suspendiert, mit 0.84 g (2 mmol) Lawesson-Reagenz (45) versetzt und die Mischung 2 h bei Rückfluß gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand wiederholt mit Petrolether (insgesamt ca. 2 l) heiß extrahiert, die Lösung filtriert und auf 200 ml eingeeengt. Rostrote Kristalle vom Schmp. 132°C, Ausb. 0.27 g (35 %).

$C_8H_6OS_2$

Ber. C 55.64 H 3.11 S 33.01 (194.27)

Gef. C 55.40 H 3.14 S 32.09 (194 ms)

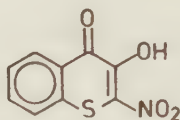
IR: 3060, 3030, 3000 (CH); 1600, 1590, 1555 (C=C); 1150 (C=S) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 9.10 (s, 1H, D_2O); 9.03 (dd, 1H); 7.8-7.43 (m, 3H); 7.5 (s, 1H).

1H -NMR(CF_3COOD): (9.2 (s, 1H); 8.8 (dd, 1H); 8.63-8.06 (m, 3H).

UV: 456, 446, 434 nm ($\log \epsilon$ = 4.50, 4.45, 4.30).

3-Hydroxy-2-nitro-4H-1-benzothiopyran-4-on (52)



0.35 g (2 mmol) 33 wurden bei 18°C in 3 ml Eisessig suspendiert; unter Rühren gab man mittels Tropftrichter langsam 0.35 g konz. HNO₃ (d=1.52) in 3 ml Eisessig zu und hielt dabei die Temperatur durch Kühlung bei 16-18°C. Nach vollständiger Lösung wurde noch 3/4 h gerührt, in Eisessig eingegossen, der Niederschlag abgesaugt und bis zur Neutralisation mit Eis-H₂O gewaschen. Aus Ethanol umkristallisiert. Gelborange glänzende Nadeln vom Schmp. 172°C (Zers.), Ausb. 0.20 g (46 %).

C₉H₅NO₄S

Ber. C 48.43 H 2.26 N 6.28 S 14.37 (223.21)

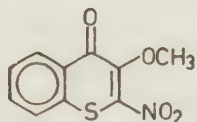
Gef. C 48.43 H 2.29 N 6.17 S 14.35 (223 ms)

IR: 3225 (OH); 1620 (C=O); 1593 (C=C); 1530 (NO₂); 1440, 1382 (CH); 1335 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 8.33 (dd, 1H); 8.04-7.40 (m, 3H); 6.76-6.46 (s, breit, 1H, D₂O).

UV: 424, 272 nm (log ε = 3.70, 4.16).

2-Nitro-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (53)



a) 1.15 g (5 mmol) 52 wurden in 30 ml Methanol suspendiert, mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Gelborange Kristalle vom Schmp. 174°C, Ausb. 0.79 g (67 %).

b) Zu einer Lösung von 0.19 g (1 mmol) 36 in Eisessig wurden unter Rühren 0.19 g konz. HNO₃ (d=1.52) in 2 ml Eisessig zuge tropft und die Mischung 1/2 h auf 60°C erwärmt. Dann wurde auf Eiswasser gegossen. Das abgeschiedene Öl wurde abfiltriert, zunächst mit Methanol bis zur Kristallbildung angerieben, dann aus Methanol umkristallisiert, Ausb. 0.10 g (42 %).

C₁₀H₇NO₄S

Ber. C 50.63 H 2.97 N 5.90 S 13.52 (237.22)

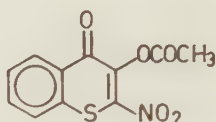
Gef. C 50.67 H 3.02 N 5.70 S 12.98 (237 ms)

IR: 3030, 2920, 2860 (CH); 1632 (C=O); 1602, 1580 (C=C); 1530, 1330 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.53 (dd, 1H); 7.80-7.57 (m, 3H); 4.18 (s, 3H).

UV: 358, 262, 236 nm (log ε = 3.51, 4.16, 4.17).

2-Nitro-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (54)



0.22 g (1 mmol) 52 wurden in 15 ml trockenem THF suspendiert und mit 1 ml Triethylamin versetzt. Unter Eiskühlung wurden 0.7 ml Acetylchlorid zugetropft, die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt und vom ausgefallenen Triethylaminhydrochlorid abgesaugt. Die Lösung wurde auf dem Wasserbad abgedampft und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Dottergelbe Kristalle vom Schmp. 111°C (Zers.), Ausb. 0.22 g (83 %).

$C_{11}H_7NO_5S$

Ber. C 49.81 H 2.66 N 5.28 S 12.09 (265.25)

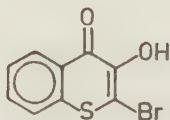
Gef. C 49.75 H 2.64 N 5.24 S 12.17 (265 ms)

IR: 3090, 3070, 3030 (CH); 1785 (Ester-C=O);
1638 (Thiochromon-C=O); 1620, 1592 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.53 (dd, 1H); 7.80-7.57 (m, 3H); 2.57 (s, 3H).

UV: 391, 258, 234 nm (log ϵ = 3.71, 4.30, 4.39).

2-Brom-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (55)



0.88 g (4 mmol) 52 wurden mit 6 ml Acetylbromid versetzt und 1 h in einem verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wurde i.Vak. eingedampft, der ölige Rückstand mehrmals mit Isopropanol digeriert und nach Kristallisation aus Isopropanol umkristallisiert. Fast farblose glänzende Nadeln vom Schmp. 189-191°C, Ausb. 0.78 g (76 %).

$C_9H_5BrO_2S$

Ber. C 42.04 H 1.96 Br 31.08 S 12.47 (256.21)

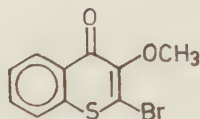
Gef. C 42.06 H 1.97 Br 31.68 S 12.83 (256/258
ms)

IR: 3305 (OH); 1622 (C=O); 1590, 1582 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(DMSO- d_6): δ = 10.21 (s, 1H, D_2O); 8.43 (dd, 1H); 7.86-7.50 (m, 3H).

UV: 370, 264 nm (log ϵ = 4.08, 4.40).

2-Brom-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (56)



5.2 g (20 mmol) 55 wurden in 120 ml trockenem Methanol suspendiert und mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung methyliert. Umkristallisiert aus Isopropanol. Fast farblose glänzende Nadeln vom Schmp. 139-140°C, Ausb. 3.85 g (71 %).

$C_{10}H_7BrO_2S$

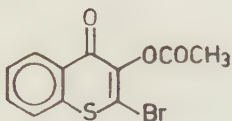
Ber. C 44.30 H 2.60 Br 29.47 S 11.83 (271.14)

Gef. C 44.07 H 2.67 Br 29.90 S 11.57 (271/273
ms)

IR: 3060, 3000, 2950, 2840 (CH); 1640 (CO=);
1595, 1570 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.5 (dd, 1H); 7.73-7.47 (m, 3H); 4.0 (s, 3H).

2-Brom-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (57)



a) 0.44 g (2 mmol) 52 wurden in 4 ml Acetyl bromid 1/2 h auf 45°C erwärmt. Nach Eindampfen i.Vak. und Anreiben mit Isopropanol kristallisierte der ölige Rückstand. Umkristallisiert aus Isopropanol. Fast farblose Kristalle vom Schmp. 109.5°C, Ausb. 0.38 g (63.2 %).

b) 0.39 g (1.5 mmol) 55 wurden in 10 ml Acetanhydrid 3 h bei 65°C bzw. in 10 ml Acetylchlorid 1 1/2 h bei 65°C gerührt, die Lösung i.Vak. eingedampft und der ölige Rückstand in wenig Isopropanol gelöst. Beim Abkühlen kristallisierte das Rohprodukt, Ausb. 0.23 g (51 %).

$C_{11}H_7BrO_3S$

Ber. C 44.17 H 2.36 Br 26.71 S 10.72 (299.15)

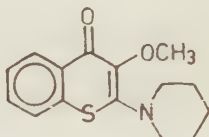
Gef. C 44.03 H 2.38 Br 27.69 S 10.82 (298/300 ms)

IR: 3070, 2980, 2940 (CH); 1732 (Ester-C=O); 1668 (Thiochromon-C=O); 1590, 1560 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.43 (dd, 1H); 7.63-7.40 (m, 3H); 2.43 (s, 3H).

UV: 345, 264 nm ($\log \epsilon$ = 3.98, 4.17).

3-Methoxy-2-piperidino-4H-1-benzothiopyran-4-on (67a)



0.27 g (1 mmol) 56 wurden in 15 ml Methanol mit 0.17 g (2 mmol) Piperidin versetzt und 16 h bei Rückfluß gerührt. Der Abdampfrückstand wurde in Chloroform und Wasser aufgenommen, die wässrige Phase bis zur sauren Reaktion mit 2N-HCl versetzt. Nach Ausschütteln und gründlichem Waschen der Chloroformschicht wurde über feinkörnigem CaCl_2 getrocknet. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand konnte nicht zum Kristallisieren gebracht werden, Ausb. 0.76 g (92 %).

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$

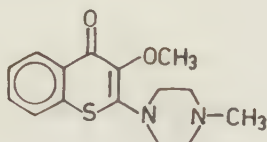
Ber. C 65.42 H 6.22 N 5.09 S 11.64 (275.39)

Gef. C 65.00 H 6.40 N 5.20 S 11.45 (275 ms)

IR: 3060, 2930, 2860, 2830 (CH); 1610 (C=O); 1590, 1560 (C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 8.4 (dd, 1H); 7.50-7.30 (m, 3H); 3.73 (s, 3H); 3.63-3.26 (m, 4H); 1.90-1.43 (m, 6H).

3-Methoxy-2-(4-methylpiperazino)-4H-1-benzothiopyran-4-on (67b)



Darstellung analog 67a unter Verwendung von 0.73 g (2.7 mmol) 56 in 25 ml trockenem Dioxan unter Zusatz von 1.00 g (10 mmol) N-Methylpiperazin. Reaktionszeit: 23 h. Nach Abkühlen wurde vom Niederschlag abfiltriert, die Lösung i.Vak. konzentriert und der ölige Rückstand mit Essigester behandelt. Beim Stehen im Eisfach bildeten sich Kristalle, die aus Essigester umkristallisiert wurden. Farblose Kristalle vom Schmp. 92°C, Ausb. 0.35 g (45 %).

$C_{15}H_{18}N_2O_2S$

Ber. C 62.04 H 6.25 N 9.65 S 11.04 (290.39)

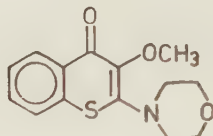
Gef. C 62.03 H 6.24 N 9.68 S 10.97 (290 ms)

IR: 3050, 2980, 2940, 2920, 2840, 2820, 2780, 2960 (CH); 1610 (C=O); 1585, 1565 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(D_2O): δ = 7.90 (dd, 1H); 7.37-6.90 (m, 3H); 3.47 (s, 3H); 3.60-3.13 (m, 4H); 2.70-2.37 (m, 4H); 2.27 (s, 3H).

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.47 (dd, 1H); 7.47-7.37 (m, 3H); 3.80 (s, 3H); 3.40 (t, 4H, J=5Hz); 2.56 (t, 4H, J=5Hz); 2.37 (s, 3H).

3-Methoxy-2-morpholino-4H-1-benzothiopyran-4-on (67c)



Darstellung analog 67a unter Verwendung von 0.81 g (3 mmol) 56 und 1.12 g (12.9 mmol) Morpholin in 30 ml trockenem Methanol. Reaktionszeit 18 h. Nach Abkühlen auf -15°C kristallisierte der ölige Rückstand. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. $120,5^{\circ}\text{C}$, Ausb. 0.39 g (48 %).

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$

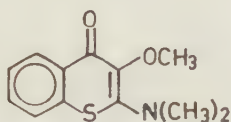
Ber. C 60.63 H 5.45 N 5.05 S 11.56 (277.34)

Gef. C 60.82 H 5.42 N 5.37 S 11.16 (277 ms)

IR: 2960, 2930, 2900, 2860, 2845 (CH); 1610 (C=O); 1590, 1572 (C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 8.4 (dd, 1H); 7.56-7.33 (m, 3H); 3.8 (s, 3H); 4.00-3.66 (m, 4H); 3.65-3.33 (m, 4H).

2-Dimethylamino-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (67d)



Darstellung analog 67a unter Verwendung von 0.9 g (3.3 mmol) 55 und 60 ml Dimethylamin. Reaktionszeit 2 1/2 h. Der ölige Rückstand kristallisierte nach Abkühlen auf -15°C. Umkristallisiert aus Petrolether. Farblose Kristalle vom Schmp. 81.5°C, Ausb. 0.28 g (36 %).

C₁₂H₁₃NO₂S

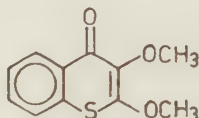
Ber. C 61.25 H 5.57 N 5.95 S 13.63 (235.31)

Gef. C 61.37 H 5.52 N 5.91 S 12.97 (235 ms)

IR: 3080, 3060, 3040, 3020, 2995, 2930, 2900, 2800 (CH); 1600 (C=O); 1582, 1570 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.43 (dd, 1H); 7.60-7.40 (m, 3H); 3.73 (s, 3H); 3.17 (s, 6H).

2,3-Dimethoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (68a)



Zu einer Lösung von 0.04 g (2 milli-Grammatom) Natrium in 20 ml trockenem Methanol wurden 0.28 g (1 mmol) 56 gegeben, 3 h bei Rückfluß gerührt und anschließend das Lösungsmittel i.Vak. abgedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit wenig Methanol/H₂O. Umkristallisiert aus Wasser/Methanol (9:1). Farblose Kristalle vom Schmp. 118°C, Ausb. 0.20 g (91 %).

C₁₁H₁₀O₃S

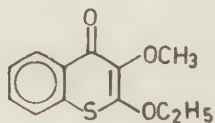
Ber. C 59.44 H 4.54 S 14.43 (222.26)

Gef. C 59.52 H 4.52 S 14.35 (222 ms)

IR: 3060, 3040, 3020, 2995, 2988, 2930 (CH);
1615 (C=O); 1600, 1582, 1570 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.53 (dd, 1H); 7.70-7.43 (m, 3H); 4.15 (s, 3H); 3.90 (s, 3H).

2-Ethoxy-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (68b)



Darstellung analog 68a in 15 ml trockenem Ethanol. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 77.5°C, Ausb. 0.20 g (85 %).

$C_{12}H_{12}O_3S$

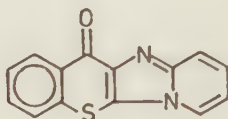
Ber. C 61.00 H 5.12 S 13.57 (236.29)

Gef. C 60.92 H 5.16 S 13.44 (236 ms)

IR: 3080, 3060, 3010, 3000, 2990, 2985, 2935, 2900, 2840 (CH); 1618 (C=O); 1585, 1580 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.53 (dd, 1H); 7.66-7.43 (m, 3H); 4.60-4.17 (q, 2H, $J=7Hz$); 3.9 (s, 3H); 1.5 (t, 3H, $J=7Hz$).

11H-[1]-Benzothiopyrano[3,2-b]pyrimidazol-11-on (71)



0.26 g (1 mmol) 55 wurden mit 0.28 g (3 mmol) 2-Aminopyridin (69) in 20 ml trockenem Xylol zum Sieden erhitzt. Nach 5 h setzte allmähliche Kristallisation ein. Nach 12 h wurde abgekühlt und der Niederschlag aus Acetonitril umkristallisiert. Schwach gelbliche Kristalle vom Schmp. 258-260°C, Ausb. 0.10 g (40 %).

C₁₄H₈N₂OS

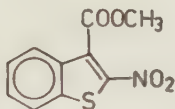
Ber. C 66.65 H 3.20 N 11.10 S 12.71 (252.30)

Gef. C 66.19 H 3.18 N 11.21 S 12.21 (252 ms)

IR: 3100, 3080, 3040 (CH); 1655 (C=O); 1630 (C=N); 1595, 1560 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(CF₃COOD): δ = 8.83 (dd, 1H); 8.43 (dd, 1H); 3.30-7.00 (m, 6H).

2-Nitrobenzo[b]tiophen-3-carbonsäuremethylester (73)



2.23 g (10 mmol) 52 wurden in 100 ml trockenem Methanol mit 1.26 g (14.5 mmol) Morpholin versetzt und 16 h bei Rückfluß gerührt. Anschließend wurde die rote Lösung eingeeengt, abgekühlt und der Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 136°C, Ausb. 1.43 g (60 %).

$C_{10}H_7NO_4S$

Ber. C 50.63 H 2.97 N 5.90 S 13.52 (237.23)

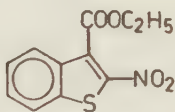
Gef. C 50.45 H 3.02 N 5.91 S 13.80 (237 ms)

IR: 3060, 3020, 2970 (CH); 1735 (Ester-C=O); 1620, 1595, 1585, 1565 (C=C); 1520, 1340 (konjugiertes NO_2) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.00-7.43 (m, 4H); 4.07 (s, 3H).

UV: 330, 250 nm ($\log \epsilon$ = 4.11, 3.86) (Zeiss).

2-Nitrobenzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester (74)



Darstellung analog 73 aus 1.56 g (7 mmol) 52, 0.61 g (7 mmol) Morpholin in 45 ml trockenem Ethanol. Umkristallisiert aus Ethanol. Gelbe Kristalle vom Schmp. 96°C, Ausb. 0.71 g (41 %).

$C_{11}H_9NO_4S$

Ber. C 52.58 H 3.61 N 5.57 S 12.76 (251.26)

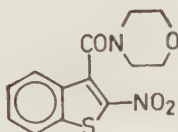
Gef. C 52.44 H 3.59 N 5.52 S 12.83 (251 ms)

IR: 3060, 2995, 2860, 2810 (CH); 1730 (Ester-C=O); 1572, 1550 (C=C); 1520, 1345 (konjugiertes NO_2) cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 8.00-7.43 (m, 4H); 4.57 (q, 2H, $J=7Hz$); 1.45 (t, 3H; $J=7Hz$).

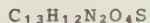
UV: 330, 250 nm ($\log \epsilon$ = 4.13, 3.88) (Zeiss).

2-Nitrobenzo[b]thiophen-3-carboxmorpholid (75)



a) 0.66 g (3 mmol) 52 wurden in 50 ml Dioxan mit 0.44 g (5 mmol) Morpholin 4 1/2 h bei Rückfluß gerührt. Die rote Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 209.5°C, Ausb. 0.32 g (37%).

b) 0.44 g (3 mmol) 52 wurden in 2 ml Morpholin 1/2 h bei 100°C gerührt; nach Abkühlen wurde das Rohprodukt abgetrennt, Ausb. 0.73 g (63 %).



Ber. C 53.42 H 4.14 N 9.58 S 10.97 (292.32)

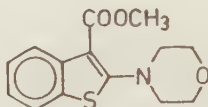
Gef. C 53.40 H 4.09 N 9.55 S 10.82 (292 ms)

IR: 3070, 2990, 2960, 2910, 2875, 2860 (CH);
1635 (Amid); 1590, 1580, 1560, 1538 (C=C);
1510, 1345 (konjugiertes NO₂) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.00-7.43 (m, 4H); 3.76-3.46 (m, 4H); 3.40-3.13 (m, 4H).

UV: 332, 250 nm (log ε = 4.20, 3.92).

2-Morpholinobenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (76)



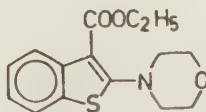
a) 76 wurde entweder durch fraktionierte Kristallisation der Reaktionslösung von 73 gewonnen, Ausb. o.49 g (18 %) oder: nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel-Dickschichtplatten in die Bestandteile aufgetrennt: Rf 73: 0.81; Rf 76: 0.67 (Laufmittel 2), Ausb. o.62 g (22 %).

b) 0.24 g (1 mmol) 73 wurden in 12 ml trockenem Methanol mit überschüssigem Morpholin versetzt und 7 h bei Rückfluß gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in wenig Isopropanol gelöst und durch Zugabe von Petrolether zum Kristallisieren gebracht. Umkristallisiert aus Methanol. Farblose filzige Nadeln vom Schmp. 97°C, Ausb. o.14 g (51 %).

C₁₄H₁₅NO₃S

Ber.	C 60.63 H 5.45 N 5.05 S 11.56 (277.34)
Gef.	C 60.67 H 5.46 N 4.94 S 11.59 (277 ms)
IR:	3060, 3030, 3000, 2980, 2960, 2870, 2830 (CH); 1700 (Ester-C=O); 1660, 1585, 1560 (C=C) cm ⁻¹ .
¹ H-NMR(CDCl ₃):	δ = 8.27 (dd, 1H); 7.70-7.10 (m, 3H); 4.03-3.67 (m, 4H); 3.93 (s, 3H); 3.53-3.10 (m, 4H).

2-Morpholinobenzo[b]thiophen-3-carbonsäureethylester (77)



a) 77 wurde analog 76 entweder durch fraktionierte Kristallisation der Reaktionslösung von 74 gewonnen, Ausb. 0.49 g (28 %), oder: durch Auftrennung der Bestandteile über Kieselgel-Dickschichtplatten: Rf 74: 0.82; Rf 77: 0.71 (Laufmittel 2), Ausb. 0.58 g (33 %).

b) Darstellung analog 76 aus 0.22 g (1 mmol) 74 und überschüssigem Morpholin in 10 ml kochendem Ethanol. Reaktionszeit 11 h. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 65°C, Ausb. 0.11 g (38 %).

$C_{15}H_{17}NO_3S$

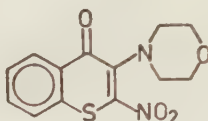
Ber. C 61.83 H 5.88 N 4.81 S 11.00 (291.37)

Gef. C 61.87 H 5.81 N 4.73 S 10.71 (291 ms)

IR: 3060, 2980, 2960, 2900, 2860 (CH); 1695 (Ester-C=O); 1595, 1570 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(CDCl₃): δ = 8.27 (dd, 1H); 7.70-7.10 (m, 3H); 4.37 (q, 2H, J=7Hz); 4.03-3.67 (m, 4H); 3.53-3.10 (m, 4H); 1.43 (t, 3H, J=7 Hz).

2-Morpholino-3-nitro-4H-1-benzothiopyran-4-on (78)



0.12 g (0.5 mmol) 53 wurden in 10 ml trockenem Methanol suspendiert, mit 0.13 g (1.5 mmol) Morpholin versetzt und zum Rückfluß erhitzt. Nach ca. 5 min fielen aus der roten Lösung analysenreine, rote Kristalle vom Schmp. 121.5°C (Zers.) aus. Ausb. 0.13 g (89 %).

$C_{13}H_{12}N_2O_4S$

Ber. C 53.42 H 4.14 N 9.58 S 10.97 (292.32)

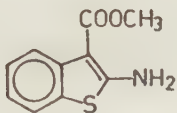
Gef. C 53.51 H 4.15 N 9.48 S 10.97 (292 ms)

IR: 3080, 3020, 3000, 2970, 2930, 2900, 2870, 2840 (CH); 1642 (C=O); 1595, 1565 (C=C); 1550, 1330 (NO₂) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.4 (dd, 1H); 7.7-7.37 (m, 3H); 4.03-3.67 (m, 4H); 3.43-3.13 (m, 4H).

UV: 495, 490, 274, 272 nm (log ε = 3.73, 3.73, 4.26, 4.26) (Zeiss).

2-Aminobenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (79)



0.91 g (3.84 mmol) 73 wurden in 55 ml Methanol unter Erwärmen gelöst und solange mit 10 proz. wässriger Natriumdithionit-lösung versetzt, bis die Lösung entfärbt blieb. Beim Abkühlen kristallisierte das Rohprodukt. Umkristallisiert aus Isopropanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 129°C, Ausb. 0.39 g (49 %).

$C_{10}H_9NO_2S$

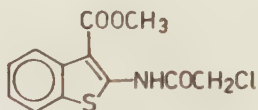
Ber. C 57.95 H 4.38 N 6.76 S 15.47 (207.25)

Gef. C 58.00 H 4.39 N 6.77 S 15.28 (207 ms)

IR: 3060, 3020, 2975, 2960, 2870, 2825 (CH);
1700 (Ester-C=O); 1595, 1585 (C=C); 1560
(NH₂) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.12 (dd, 1H); 7.70-7.00 (m, 3H); 6.50
(s, breit, 1H, D₂O); 4.00 (s, 3H).

2-Chloracetylaminobenzo[b]thiophen-3-carbonsäuremethylester (80)



0.21 g (1 mmol) 79 wurden in 30 ml trockenem Ethylacetat suspendiert und mit 0.22 g (2 mmol) Chloracetylchlorid versetzt. Es wurde 30 min bei RF gerührt, abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 157°C, Ausb. 0.23 g (82 %).

$C_{12}H_{10}ClNO_3S$

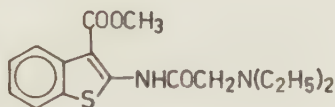
Ber.	C 50.80	H 3.55	Cl 12.49	N 4.94	S 11.30
	(283.74)				

Gef.	C 50.75	H 3.47	Cl 12.36	N 4.77	S 11.33
	(283 ms)				

IR: 3380 (NH); 3060, 3000, 2950 (CH); 1685 (Ester-C=O); 1660 (assoziiertes NH); 1595, 1580 (C=C); 1540 (assoziiertes NH) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 12.53 (s, breit, 1H, D_2O); 8.3 (dd, 1H); 7.70-7.23 (m, 3H); 4.33 (s, 2H); 4.03 (s, 3H).

2-(Diethylaminoacetylamino)benzo[b]thiophen-3-carbonsäure-
methylester (81)

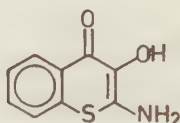


0.17 g (0.61 mmol) 80 wurden in 15 ml trockenem Aceton gelöst, mit 0.15 g (1 mmol) Natriumjodid und 0.08 g (1 mmol) Diethylamin entweder 18 h bei Raumtemperatur oder 2 h unter Rückfluß gerührt und der Niederschlag abgetrennt. Der nach Entfernen des Lösungsmittels verbleibende ölige Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Methanol. Umkristallisiert aus Methanol. Farblose filzige Kristalle vom Schmp. 97.5°C, Ausb. 0.11 g (56 %).

$C_{16}H_{20}N_2O_3S$

Ber.	C 59.98	H 6.29	N 8.74	S 10.01
				(320.41)
Gef.	C 59.91	H 6.33	N 8.72	S 9.60
				(320 ms)
IR:	3180 (NH);	3050,	2975,	2940,
	2880,	2800 (CH);	1678 (Ester-C=O und Amid);	
	1590,	1535 (assoziliertes NH)	cm^{-1} .	
1H -NMR (CDCl ₃ /DMSO-d ₆):	δ = 12.63	(s,breit,1H,D ₂ O);	8.37	
	(dd,1H);	7.90-7.17 (m,3H);	4.05 (s,3H);	
	3.33 (s,2H);	2.73 (q,4H,J=Hz);	1.17	
	(t,6H,J=7Hz).			

2-Amino-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (88)



a) 0.22 g (1 mmol) 52 wurden in 20 ml H₂O suspendiert. Unter Rühren gab man in Anteilen soviel Natriumdithionit zu, bis die nach der ersten Zugabe rotgefärbte Suspension entfärbt blieb (insgesamt ca. 0.8 g). Das Reaktionsgemisch wurde noch 1 h erst bei Raumtemperatur, dann im Eisbad gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gut mit Eiswasser gewaschen und mit Chloroform ausgekocht. Beim Abkühlen bildeten sich blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 224-226°C, Ausb. 0.15 g (79 %).

b) 0.14 g (0.5 mmol) 42 wurden in 20 ml Ethanol heiß gelöst und mit 10 ml einer 10 proz. Natriumdithionitlösung versetzt. Die entfärbte Lösung wurde noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das zur Lösung von 42 benötigte Ethanol abrotiert. Beim Abkühlen im Eisbad kristallisierte 88 in blaßgelben Kristallen. Weitere Behandlung siehe Vorschrift a), Ausb. 0.04 g (42 %).

C₉H₇NO₂S

Ber. C 55.95 H 3.65 N 7.25 S 16.59 (193.23)

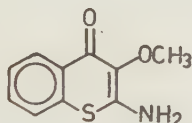
Gef. C 55.97 H 3.67 N 7.53 S 16.51 (193 ms)

IR: 3420 (NH₂); 3310 (NH₂ und OH); 1622 (C=O); 1605 (C=C); 1570 (NH₂-Def.); 1505 (vinyl. Säureamid) cm⁻¹.

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 8.31 (dd, 1H); 7.86-7.36 (m, 3H); 7.13-6.83 (1H, breit, D₂O).

UV: 370, 368, 280, 241 nm (log ε = 4.06, 4.06, 3.72, 4.39).

2-Amino-3-methoxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (89)



a) 1.36 g (7 mmol) 88 wurden in 200 ml trockenem Methanol suspendiert und mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel abgedampft, der verbliebene Rückstand mit Chloroform angerieben und aus Toluol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 178-180°C, Ausb. 0.63 g (43 %).

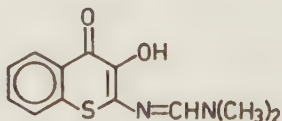
b) 0.24 g (1 mmol) 53 wurden in 25 ml Ethanol heiß gelöst und bis zur Entfärbung mit wässriger 10 proz. Natriumdithionitlösung versetzt. Nach 45 min wurde abgekühlt, mit Chloroform geschüttelt und die Chloroformphase stark eingeeengt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und aus Toluol umkristalli-

siert, Ausb. 0.13 g (63 %).

$C_{10}H_9NO_2S$

Ber.	C 57.95	H 4.38	N 6.76	S 15.47 (207.25)
Gef.	C 58.24	H 4.42	N 6.77	S 15.28 (207 ms)
IR:	3360, 3295 (NH ₂); 3160 (quasiaromat. NH ₂); 3010, 2950 (CH); 1630 (C=O); 1598, 1570 (C=C) cm ⁻¹ .			
¹ H-NMR (CDCl ₃ /DMSO-d ₆):	δ = 8.4 (dd, 1H); 7.57-7.33 (m, 3H); 6.66 (s, breit, 1H, D ₂ O); 3.83 (s, 3H).			

N²-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)-N¹,N¹-dimethyl-
formamidin (90)

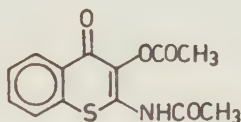


0.57 g (3 mmol) 88 wurden in 40 ml trockenem Methanol suspen-
diert und mit 0.49 g (3 mmol und 10 %) Dimethylformamid-
dimethylacetal versetzt. Nach 4 h Rühren bei Rückfluß wurde
eingeengt, abgekühlt und der Niederschlag aus Ethanol umkri-
stallisiert. Gelbe Kristalle vom Schmp. 123-125°C, Ausb. 0.48 g
(65 %).

$C_{12}H_{12}N_2O_2S$

Ber. C 58.05 H 4.87 N 11.28 S 12.91 (248.31)
 Gef. C 58.06 H 4.87 N 11.06 S 13.39 (248 ms)
 IR: 3280 (OH); 3060, 2910 (CH); 1630 (C=O); 1600,
 1570 (C=C) cm^{-1} .
 1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.45 (dd, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.60-7.30
 (m, 3H); 3.13 (s, 6H).

2-Acetylamino-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (93)



0.38 g (2 mmol) 88 wurden mit 5 ml Acetanhydrid 5 h auf 50°C erwärmt. Danach wurde i.Vak. eingedampft und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 200-203°C, Ausb. 0.15 g (27 %). Wurde die Umsetzung in Acetylchlorid/Triethylamin vorgenommen, so betrug die Ausbeute 0.32 g (58 %).

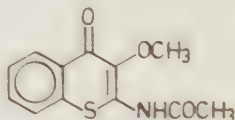
$C_{13}H_{11}NO_4S$

Ber. C 56.31 H 4.00 N 5.05 S 11.56 (277.30)
 Gef. C 56.23 H 3.96 N 5.09 S 11.50 (277 ms)
 IR: 3530, 3420, 3260 (NH); 1745 (Ester-C=O); 1690
 (Amid); 1615 (Thiochromon-C=O); 1595, 1570
 (C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6)$: δ = 10.40 (s, breit, 1H, D_2O); 8.27 (dd, 1H); 8.03-7.56 (m, 3H); 2.4 (s, 3H); 2.3 (s, 3H).

UV: 380, 274, 236 nm ($\log \epsilon$ = 4.21, 4.31, 4.33).

N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)acetamid (94)



0.21 g (1 mmol) 89 wurden in 15 ml THF suspendiert; nach Zugabe von 2 ml Acetylchlorid wurden im Eisbad 0.20 g Triethylamin zuge tropft und anschließend 6 h auf 80°C erwärmt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde auf Wasser gegossen und der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 187.5°C, Ausb. 0.11 g (42 %).

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$

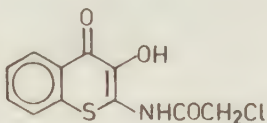
Ber. C 57.82 H 4.45 N 5.62 S 12.86 (249.29)

Gef. C 57.67 H 4.45 N 5.89 S 12.06 (249 ms)

IR: 3240 (NH); 2950, 2840 (CH); 1668 (Acetyl-C=O); 1650 (Thiochromon-C=O); 1598, 1578 (C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 8.80 (s, breit, 1H, D_2O); 8.47 (dd, 1H); 7.67-7.33 (m, 3H); 4.00 (s, 3H); 2.32 (s, 3H).

N-(3-Hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)chloracetamid (95)



Darstellung analog 80 aus 2.32 g (12 mmol) 88 und 2.72 g (24 mmol) Chloracetylchlorid in 100 ml trockenem Ethylacetat. Reaktionszeit: 3 h bei 120°C, 12 h bei Raumtemperatur. Der Niederschlag wurde aus Dioxan umkristallisiert. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 225°C, Ausb. 2.44 g (76 %).

$C_{11}H_9ClNO_3S$

Ber. C 48.99 H 2.99 Cl 13.14 N 5.19 S 11.91
(269.71)

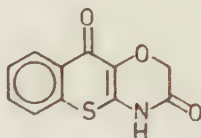
Gef. C 48.87 H 3.01 Cl 13.30 N 5.11 S 11.79
(269 ms)

IR: 3280 (breit, OH, NH); 3020, 2940 (CH); 1682 (Amid); 1600 (C=C); 1578, 1530 (NH) cm^{-1} .

1H -NMR(DMSO- d_6): δ = 10.73 (s, breit, 1H, D_2O); 8.35 (dd, 1H); 8.07-7.53 (m, 3H); 4.7 (s, 2H).

UV($CHCl_3$): 374, 312 nm (log ϵ = 4.28, 3.70) (Zeiss).

[1]-Benzothiopyrano[3,2-b]-1,4-oxazin-3(2H),1o(4H)-dion (96)



0.27 g (1 mmol) 95 wurden in 30 ml wasserfreiem Dioxan bei Raumtemperatur mit 0.2 ml Triethylamin versetzt und anschließend 4 Tage bei 110°C gerührt. Dann wurde vorsichtig eingedampft, der Rückstand mit Wasser digeriert, abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 287°C (Zers.), Ausb. 0.22 g (92 %).

C₁₁H₇NO₃S

Ber. C 56.64 H 3.02 N 6.01 S 13.75
(233.25)

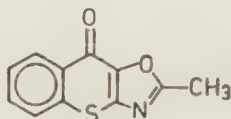
Gef. C 56.77 H 2.96 N 5.87 S 13.65
(233 ms)

IR: 3200, 3120 (NH); 3060, 3020, 2940 (CH); 1765 (Amid); 1670 (Thiochromon-C=O); 1620, 1605, 1590 (C=C); 1555, 1520 (NH) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃/DMSO-d₆): δ = 10.73 (s, breit, 1H, D₂O); 8.36 (dd, 1H); 8.00-7.33 (m, 3H); 4.63 (s, 2H).

UV: 354, 352, 262, 260 nm (log ε = 4.11, 4.11, 4.37, 4.37) (Zeiss).

2-Methyl-9H-[1]-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (98a)



0.24 g (1.26 mmol) 88 wurden bei 140°C 2 h in 5 ml Acetanhydrid (97a) gerührt. Nach dem Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand zunächst mit Isopropanol angerieben, dann aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 243-245°C, Ausb. 0.09 g (33 %).

C₁₁H₇NO₂S

Ber. C 60.82 H 3.25 N 6.45 S 14.76 (217.25)

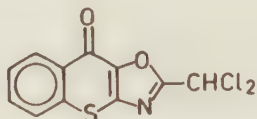
Gef. C 60.75 H 3.29 N 6.52 S 14.66 (217 ms)

IR: 3080, 3060, 3010 (CH); 1650 (C=O); 1605, 1565 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.73 (dd, 1H); 7.77-7.57 (m, 3H); 2.73 (s, 3H).

UV: 380, 350, 262 nm (log ε = 3.43, 3.90, 4.45)

2-Dichlormethyl-9H-[1]-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (98b)



0.38 g (2 mmol) 88 wurden in 5 ml Dichloracetanhydrid (97b) 3 h bei 120°C gerührt. Nach Eindampfen am Hochvakuum wurde der harzige Rückstand mit ca. 2 l Petrolether heiß extrahiert, die Lösung filtriert und auf 200 ml eingeeengt. Die ausgefallenen Kristalle wurden mehrmals aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose filzige Kristalle vom Schmp. 197.5°C, Ausb. 0.20 g (35 %).

$C_{11}H_5Cl_2NO_2S$

Ber.	C 46.17	H 1.76	Cl 24.78	N 4.90	S 11.06
	(286.14)				

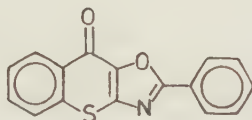
Gef.	C 46.05	H 2.05	Cl 24.46	N 5.03	S 10.85
	(286 ms)				

IR: 3000 (CH); 1660 (C=O); 1645, 1610, 1582 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(CDCl₃): δ = 8.73 (dd, 1H); 7.87-7.50 (m, 3H); 6.87 (s, 1H).

UV: 352, 350, 296, 294 nm (log ϵ = 3.93, 3.93, 3.80, 3.79).

2-Phenyl-9H-[1]-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (98c)



a) 0.19 g (1 mmol) 88 wurden mit 3 g Benzoesäureanhydrid (97c) 5 h auf 150°C erhitzt. Der Schmelzkuchen wurde mit 50 ml Wasser versetzt und 2 h rückfließend erhitzt. Danach wurde alkalisiert, vom nunmehr erstarrten Rückstand abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 239°C, Ausb. 0.12 g (43 %).

b) Zu einer auf 5°C gekühlten und unter N₂ gerührten Suspension von 0.12 g (1 mmol) Benzoesäure (100a) in 8 ml NMP wurden 0.18 g (1.6 mmol) Thionylchlorid innerhalb 15 min getropft. Nach weiteren 15 min Rühren bei 25°C wurden 0.19 g (1 mmol) 88 zugegeben und auf 145°C erwärmt. Nach 4 h wurde auf 40°C abgekühlt und die dunkelbraune Lösung unter schnellem Rühren auf ein Gemisch aus 20 ml Wasser, 20 g Eis und 8 ml 2N-NaOH-Lösung gegossen. Das Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen, i.Vak. bei 100°C getrocknet und wie oben umkristallisiert, Ausb. 0.15 g (54 %).

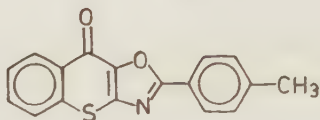
C₁₆H₉NO₂S

Ber. C 68.80 H 3.25 N 5.01 S 11.48 (279.32)

Gef. C 68.75 H 3.23 N 5.06 S 11.39 (279 ms)

IR: 3050, 2820 (CH); 1650 (C=O); 1607, 1595
(C=C) cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 8.77 (dd, 1H); 8.33 (dd, 2H); 7.80-7.50
(m, 6H).
UV(CHCl_3): 364, 350, 316 nm ($\log \epsilon$ = 3.96, 3.97, 4.31).

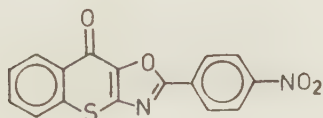
2-(4-Tolyl)-9H-1-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (98d)



Darstellung analog 98c, Methode b) unter Verwendung von 0.27 g
(2 mmol) Toluylsäure (100b) in 5 ml NMP, 0.29 g (2.4 mmol)
Thionylchlorid und 0.38 g (2 mmol) 88. Umkristallisiert aus
Dioxan. Farblose Kristalle vom Schmp. 259°C, Ausb. 0.34 g (58 %).
 $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$

Ber. C 69.61 H 3.78 N 4.77 S 10.93 (293.55)
Gef. C 69.48 H 3.83 N 4.62 S 10.83 (293 ms)
IR: 2920, 2850 (CH); 1640 (C=O); 1615, 1590
(C=C) cm^{-1} .
 $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOD})$: δ = 8.93 (dd, 1H); 8.17 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 8.03-
7.73 (m, 3H); 3.40 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).
UV(CHCl_3): 370, 354 nm ($\log \epsilon$ = 4.22, 4.22).

2-(4-Nitrophenyl)-9H-1-benzothiopyrano[2,3-d]oxazol-9-on (98e)



Darstellung analog 98c, Methode b, unter Verwendung von 0.33 g (2 mmol) p-Nitrobenzoesäure (100c) in 5 ml NMP, 0.29 g (2.4 mmol) Thionylchlorid und 0.38 g (2 mmol) 88. Umkristallisiert aus Dioxan. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 334°C, Ausb. 0.25 g (39 %).

$C_{16}H_8N_2O_4S$

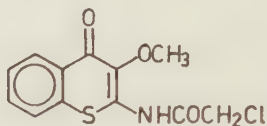
Ber. C 59.26 H 2.49 N 8.64 S 9.89 (324.32)

Gef. C 59.06 H 2.52 N 8.73 S 9.73 (324 ms)

IR: 3130 (CH); 1660 (C=O); 1610, 1565 (C=C) cm^{-1} .

UV(Dioxan): 368, 324 (log ϵ = 4.04, 4.43).

N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)chloracetamid (102)



Darstellung analog 80 aus 1.45 g (7 mmol) 89 und 1.52 g (13.82 mmol) Chloracetylchlorid in 130 ml trockenem Ethylacetat. Reaktionszeit 2 1/2 h. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 165°C, Ausb. 1.67 g (84 %).

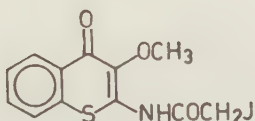
$C_{12}H_{10}ClNO_3S$

Ber.	C 50.80	H 3.55	Cl 12.50	N 4.94	S 11.30
					(283.73)
Gef.	C 50.89	H 3.58	Cl 12.68	N 5.02	S 11.46
					(283 mE)

IR: 3340 (NH); 3000, 2960, 2940, 2840 (CH);
1680 (Amid); 1623 (Thiochromon-C=O); 1592,
1573 (C=C); 1542, 1510 (NH) cm^{-1} .

1H -NMR (DMSO- d_6): δ = 10.83 (s, breit, 1H, D_2O); 8.33 (dd, 1H);
8.00-7.53 (m, 3H); 4.56 (s, 2H); 3.83 (s, 3H).

N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)jodacetamid (1o3)



0.56 g (2 mmol) 1o2 wurden in 60 ml trockenem Aceton mit 0.45 g (3 mmol) NaJ bei Raumtemperatur gerührt, bis sich kein NaCl mehr abgeschieden hat (ca.2 h). Nach Absaugen und Auswaschen mit Aceton wurde die Hauptmenge des Lösungsmittels abrotiert, der Rückstand mit Ether und Wasser versetzt und zur Befreiung von Jod mit überschüssiger Natriumthiosulfatlösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet. Der Abdampfrückstand wurde aus Aceton umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 205°C, Ausb. 0.23 g (30 %).

C₁₂H₁₀JNO₃S

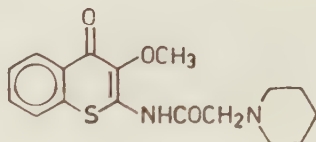
Ber.	C 38.42	H 2.69	J 33.82	N 3.73	S 8.55
					(375.18)

Gef.	C 38.38	H 2.66	J 33.70	N 3.63	S 8.08
					(375 ms)

IR: 3200 (NH); 3080, 3040, 3020, 2980, 2940 (CH); 1708 (Amid); 1628 (Thiochromon-C=O); 1610, 1580 (C=C); 1540, 1520 (NH) cm⁻¹.

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 10.87 (s, breit, 1H, D₂O); 8.3 (dd, 1H); 8.00-7.5 (m, 3H); 4.17 (s, 2H); 3.83 (s, 3H).

N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)piperidinoacet-
amid (1o4a)



a) Darstellung analog 81 aus 0.84 g (3 mmol) 1o2, 0.69 g (4.5 mmol) Natriumjodid und 0.43 g (5 mmol) Piperidin in 60 ml trockenem Aceton. Reaktionszeit: bei RT 4 h, umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 146.5°, Ausb. 0.60 g (61 %).

b) Darstellung aus 0.74 g (2 mmol) 1o3 und 0.26 g (3 mmol) Piperidin in 20 ml EtOH, Ausb. 0.46 g (62 %).

$C_{17}H_{20}N_2O_3S$

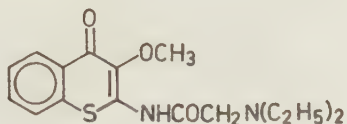
Ber. C 61.42 H 6.06 N 8.43 S 9.65 (332.42)

Gef. C 61.42 H 6.14 N 8.39 S 9.34 (332 ms)

IR: 3260 (NH); 3095, 3060, 3020, 2950, 2930, 2860, 2820, 2770 (CH); 1710 (Amid); 1620 (Thiochromon-C=O); 1590, 1570 (C=C); 1565 (NH assoziiert) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.53 (dd, 1H); 7.66-7.37 (m, 3H); 4.03 (s, 3H); 3.17 (s, 2H); 2.73-2.4 (m, 4H); 1.90-1.40 (m, 6H).

N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)diethylaminoacet-
amid (1o4b)



a) Darstellung analog 81 aus 0.84 g (3 mmol) 1o2, 0.69 g (4.5 mmol) NaJ und 0.42 g (6 mmol) Diethylamin in 60 ml trockenem Aceton. Reaktionszeit: 6 h bei Raumtemperatur. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Abkühlen auf -15°C. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 105°C, Ausb. 0.36 g (38 %).

b) Darstellung analog 1o4a, Methode b aus 0.74 g (2 mmol) 1o3 und 0.21 g (3 mmol) Diethylamin in 20 ml EtOH. Reaktionszeit: 3 h bei 40°C, Ausb. 0.41 g (64 %).

$C_{16}H_{20}N_2O_3S$

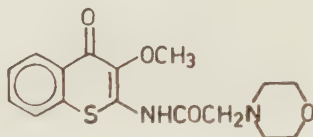
Ber. C 59.98 H 6.29 N 8.74 S 10.01 (320.41)

Gef. C 60.11 H 6.28 N 8.80 S 9.88 (320 ms)

IR: 3260 (NH); 3070, 2980, 2960, 2890, 2840 (CH); 1700 (Amid); 1625 (Thiochromon-C=O); 1610, 1598 (C=C); 1540 (NH) cm^{-1} .

1H -NMR(CDCl₃): δ = 10.83 (s, breit, 1H, D₂O); 8.43 (dd, 1H); 7.67-7.30 (m, 3H); 3.96 (s, 3H); 3.23 (s, 2H); 2.93-2.63 (q, 4H); 1.17 (t, 3H; J=7Hz).

N-(3-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-yl)morpholinoacet-
amid (1o4c)



0.28 g (1mmol) 1o2 wurden in 15 ml trockenem Ethanol mit 0.16 g (2 mmol) Morpholin 4 h bei Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag aus Ethanol umkristallisiert. Farblose filzige Kristalle vom Schmp. 179°C, Ausb. 0.20 g (60 %).

$C_{16}H_{18}N_2O_4S$

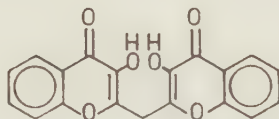
Ber. C 57.47 H 5.43 N 8.38 S 9.59 (334.39)

Gef. C 57.21 H 5.27 N 8.39 S 9.59 (334 ms)

IR: 3300 (NH); 3070, 2970, 2960, 2870, 2830 (CH);
1715 (Amid); 1620 (Thiochromon-C=O); 1600,
1580 (C=C); 1545, 1520 (NH) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 10.67 (s, breit, 1H, D_2O); 8.47 (dd, 1H);
7.73-7.4 (m, 3H); 4.03 (s, 3H); 3.8 (aufgesp.
t, 4H, $J=4.8$ Hz); 3.25 (s, 2H); 2.67 (aufgesp. t,
4H, $J=4.8$ Hz).

2,2'-Methylen-di-(3-hydroxychromon) (114)



0.32 g (2 mmol) 34a wurden mit 0.45 g (3 mmol) Dimethylamin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. wässriger Formaldehydlösung in 10 ml Ethanol 1 1/2 h bei Rückfluß gerührt. Einengen der Reaktionslösung und Umkristallisieren des Niederschlags ergab hellgelbe Kristalle vom Schmp. 280°C (Zers.), Ausb. 0.16 g (24 %).

C₁₉H₁₂O₆

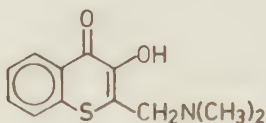
Ber. C 67.86 H 3.60 (336.30)

Gef. C 67.71 H 3.58 (336 ms)

IR: 3280 (OH); 3060, 2960, 2920, 2830, 2780 (CH); 1620 (C=O); 1572, 1560, 1545 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ = 9.5 (s, breit, 2H, D₂O); 8.00 (dd, 2H); 7.87-7.20 (m, 6H); 6.33 (s, 2H).

2-Dimethylaminomethyl-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (116a)



0.36 g (2 mmol) 33 wurden in 15 ml Ethanol gelöst. Unter Rühren fügte man 0.60 g (4 mmol) 33 proz. ethanolische Dimethylaminlösung und anschließend 0.34 g (4 mmol) 35 proz. wässrige Formaldehydlösung zu und erhitze 1 h unter Rückfluß. Nach Einengen der dunkelroten Reaktionslösung und Abkühlen begann die Kristallisation des Rohproduktes. Umkristallisieren aus Ethanol ergab hellgelbe glänzende Blättchen vom Schmp. 124-126°C, Ausb. 0.44 g (93 %).

$C_{12}H_{13}NO_2S$

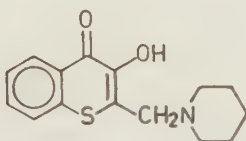
Ber. C 61.25 H 5.57 N 5.95 S 13.63 (235.31)

Gef. C 61.07 H 5.58 N 5.64 S 13.29 (235 ms)

IR: 3290 (OH); 2970, 2940, 2860, 2820, 2780 (CH);
1635 (C=O, klein); 1600, 1572 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.53 (dd, 1H); 7.73-7.40 (m, 3H); 6.43 (s, breit, 1H, D_2O); 2.40 (s, 6H).

3-Hydroxy-2-piperidinomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (116b)



Darstellung analog 116a aus 0.36 g (2 mmol) 33, 0.26 g (3 mmol) Piperidin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. wässriger Formaldehyd-
lösung in 10 ml Ethanol. Reaktionsdauer 2 h. Umkristallisiert
aus Ethanol. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 123-125°C, Ausb.
quantitativ.

$C_{15}H_{17}NO_2S$

Ber. C 65.43 H 6.22 N 5.09 S 11.64 (275.37)

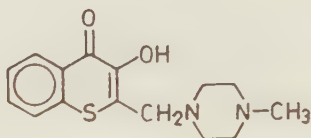
Gef. C 65.16 H 6.17 N 4.84 S 11.43 (275 ms)

IR: 3310 (OH); 3060, 2940, 2920, 2850, 2830,
2790, 2750, 2720 (CH); 1618 (C=O); 1605,
1580, 1550 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.57 (dd, 1H); 7.77-7.17 (m, 3H); 3.77
(s, 2H); 2.73-2.37 (m, 4H); 2.07-1.23 (m, 6H).

3-Hydroxy-2-(4-methylpiperazinomethyl)-4H-1-benzothienopyran-4-on

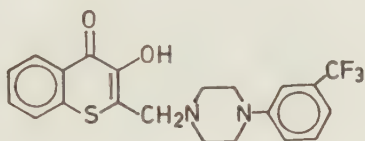
(116c)



Darstellung analog 116a aus 0.36 g (2 mmol) 33, 0.30 g (3 mmol) N-Methylpiperazin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. wässrige Formaldehydlösung in 10 ml Ethanol. Beim Abkühlen und Anreiben kristallisierte das Rohprodukt. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol ergab gelbe Kristalle vom Schmp. 141°C, Ausb. 0.36 g (62 %).

Ber.	C 62.04 H 6.25 N 9.65 S 11.04 (290.39)
Gef.	C 62.12 H 6.28 N 9.59 S 10.94 (290 ms)
IR:	3310-2400 (OH,breit); 3070, 3020, 2940, 2920, 2890, 2830, 2810, 2700 (CH); 1630 (C=O); 1595, 1555 (C=C) cm^{-1} .
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$:	δ = 8.53 (dd,1H); 7.83-7.40 (m,3H); 3.83 (s,2H); 2.93-2.23 (m,8H); 2.33(s,3H).

3-Hydroxy-2-[4-(3-trifluormethylphenyl)piperazinomethyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on (116d)



Darstellung analog 116a aus 0.36 g (2 mmol) 33, 0.69 g (3 mmol) 1-(3-Trifluormethylphenyl)-piperazin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. wässrige Formaldehydlösung in 10 ml Ethanol. Reaktionszeit 1 1/2 h. Nach Abkühlen auf -15°C fiel ein dicker Kristallbrei aus, der aus Ethanol umkristallisiert wurde. Lange blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 155°C, Ausb. 0.73 g (87 %).

$C_{21}H_{19}F_3N_2O_2S$

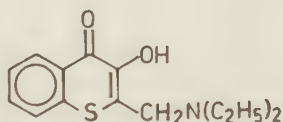
Ber. C 59.99 H 4.56 N 6.66 S 7.62 (420.45)

Gef. C 59.98 H 4.56 N 6.65 S 8.19 (420 ms)

IR: 3310 (OH); 3060, 3010, 2940, 2920, 2860, 2810 (CH); 1610 (C=O); 1590, 1570 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.53 (dd, 1H); 7.90-7.00 (m, 7H); 3.92 (s, 2H); 3.50-3.17 (m, 4H); 3.00-2.63 (m, 4H).

2-Diethylaminomethyl-3-hydroxy-4H-1-benzothiopyran-4-on (116e)



Darstellung analog 116a aus 0.36 g (2 mmol) 33, 0.22 g (3 mmol) Diethylamin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. wässrige Formaldehydlösung in 7 ml Ethanol. Reaktionszeit 20 min. Nach Abkühlen auf -15°C kristallisierte das Rohprodukt, das mit Petrolether gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert wurde. Hellgelbe Kristalle, die sich bei Lichteinwirkung zersetzten, Schmp. 94°C , Ausb. 0.86 g (82 %).

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$

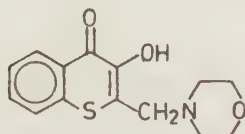
Ber. C 63.85 H 6.51 N 5.31 S 12.18 (263.36)

Gef. C 63.70 H 6.55 N 5.17 S 12.25 (263 ms)

IR: 3310 (OH); 2980, 2940, 2900, 2810, 2760, 2730 (CH); 1610 (C=O); 1580, 1545 (C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 8.58 (dd, 1H); 7.73-7.43 (m, 3H); 3.82 (s, 2H); 2.67 (q, 4H, $J=7\text{Hz}$); 1.12 (t, 6H, $J=7\text{Hz}$).

3-Hydroxy-2-morpholinomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (116f)



Darstellung analog 116a aus 0.36 g (2 mmol) 33, 0.26 g (3 mmol) Morpholin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. wässrige Formaldehydlösung in 8 ml Ethanol. Reaktionszeit 1 1/2 h. Beim Abkühlen fielen hellgelbe feine Nadeln aus, die nach Umkristallisieren aus Ethanol einen Schmp. von 130°C gaben, Ausb. 0.50 g (91 %).

$C_{14}H_{15}NO_3S$

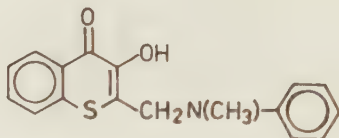
Ber. C 60.63 H 5.45 N 5.05 S 11.56 (277.34)

Gef. C 60.42 H 5.42 N 5.04 S 11.27 (277 ms)

IR: 3310 (OH); 3060, 3020, 2970, 2940, 2910, 2850, 2800 (CH); 1608 (C=O); 1580, 1545 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.57 (dd, 1H); 7.87-7.37 (m, 3H); 3.97-3.63 (m, 4H); 3.83 (s, 2H); 2.80-2.50 (m, 4H).

3-Hydroxy-2-(N-methyl-N-phenylaminomethyl)-4H-1-benzothiopyran-
4-on (116g)



Darstellung analog 116a aus 0.36 g (2 mmol) 33, 0.32 g (3 mmol) N-Methylanilin und 0.26 g (3 mmol) 35 proz. wässrige Formaldehydlösung in 8 ml Ethanol. Reaktionszeit 1 1/2 h. Umkristallisieren des Niederschlages aus Ethanol ergab hellgelbe glänzende Nadeln vom Schmp. 144°C, Ausb. 0.49 g (83 %).

$C_{17}H_{15}NO_2S$

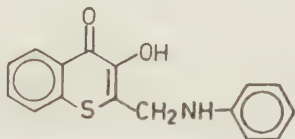
Ber. C 68.66 H 5.09 N 4.71 S 10.79 (297.38)

Gef. C 68.40 H 5.03 N 4.80 S 10.73 (297 ms)

IR: 3300 (OH); 3090, 3060, 3020, 2900, 2840 (CH); 1605 (C=O); 1572, 1540 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(DMSO- d_6): δ = 9.63 (s, breit, 1H, D_2O); 8.43 (dd, 1H); 8.00-7.33 (m, 3H); 7.27-7.00 (2s, 2H); 6.93-6.60 (2s, 3H); 4.77 (s, 2H); 3.10 (s, 3H).

3-Hydroxy-2-phenylaminomethyl-4H-1-benzothiopyran-4-on (116h)



Darstellung analog 116a aus 1.80 g (10 mmol) 33, 1.40 g (15 mmol) Anilin und 1.30 g (15 mmol) 35 proz. wässrige Formaldehydlösung in 25 ml Ethanol. Reaktionszeit 3 h. Nach 3/4 h begann unmittelbar nach Lösung der Suspension die Niederschlagsbildung. Umkristallisiert aus Aceton. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 194.5°C, Ausb. 2.71 g (96 %).

$C_{16}H_{13}NO_2S$

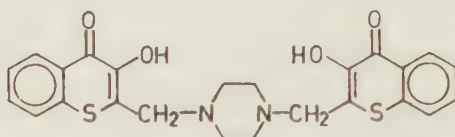
Ber. C 67.82 H 4.63 N 4.94 S 11.32 (283.35)

Gef. C 67.49 H 4.66 N 4.71 S 11.27 (283 ms)

IR: 3400 (NH); 3285 (OH); 3050, 3010, 2930, 2870, 2830 (CH); 1605 (C=O); 1573 (CH); 1540 (NH) cm^{-1} .

1H -NMR(DMSO- d_6): δ = 9.53 (s, 1H, D_2O); 8.43 (dd, 1H); 8.00-7.43 (m, 3H); 7.26-6.90 (m, 2H); 6.80-6.33 (m, 3H); 4.67-4.40 (dd, 2H), in $CDCl_3$ /DMSO- d_6 : 4.5 (d, 2H, $J=6Hz$; nach D_2O : s, 2H).

2,2'-(1,4-Piperazindiylldimethylen)di-(3-hydroxy-4H-1-benzo-
thiopyran-4-on) (117)



Darstellung analog 116a aus 0.54 g (3 mmol) 33, 0.13 g (1.5 mmol) Piperazin und 0.34 g (4 mmol) 35 proz. wässrige Formaldehydlösung in 15 ml Ethanol. Reaktionsdauer 3 h. Niederschlagsbildung setzte etwa nach 10 min ein. Umkristallisiert aus Ethanol. Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 220°C (Zers.), Ausb. 0.85 g (61 %).

$C_{24}H_{22}N_2O_4S_2$

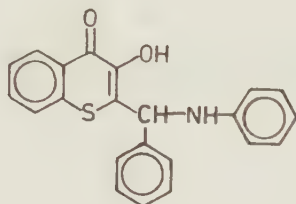
Ber. C 61.78 H 4.75 N 6.00 S 13.74 (466.58)

Gef. C 61.47 H 4.96 N 6.00 S 13.42 (466 ms)

IR: 3300 (OH); 3060, 2940, 2820 (CH); 1605 (C=O); 1575, 1540 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(CF_3COOD): δ = 8.65 (dd, 2H); 8.05-7.70 (m, 6H); 4.92 (s, 4H); 4.30 (s, 8H).

3-Hydroxy-2- [α -(phenylamino)benzyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on
(118)



Darstellung analog 116a aus 0.54 g (3 mmol) 33, 0.38 g (4 mmol) und 0.42 g (4 mmol) Benzaldehyd in 15 ml Ethanol und 4.5 ml Eisessig. Reaktionszeit 5 Tage bei 100°C, 2 Tage bei Raumtemperatur. Umkristallisieren des Niederschlags ergab zitronengelbe Kristalle vom Schmp. 194-197°C, Ausb. 0.65 g (60 %).

C₂₂H₁₇NO₂S

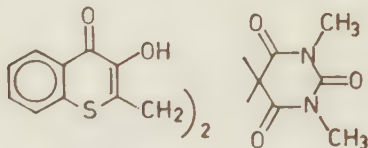
Ber. C 73.52 H 4.68 N 3.90 S 8.92
(359.45)

Gef. C 73.84 H 4.72 N 3.70 S 8.79
(359 ms)

IR: 3340 (NH); 3300 (OH); 3050, 3030 (CH); 1605 (C=O); 1575 (CH); 1540 (NH) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃/DMSO-d₆): δ = 9.16 (s, breit, 1H, D₂O); 8.43 (dd, 1H); 8.03-6.47 (m, 13H); 6.03 (s, 1H).

5,5-Bis-(3-hydroxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-ylmethyl)-1,3-dimethylbarbitursäure (125a)



a) 0.24 g (1 mmol) 116a und 0.16 g (1 mmol) Dimethylbarbitursäure wurden in 6 ml Acetanhydrid/Eisessig-Gemisch (2:1) gelöst und 5 min erhitzt. Der Niederschlag wurde abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 244°C, Ausb. 0.12 g (22 %).

b) 0.24 g (1 mmol) 116a und 0.16 g (1 mmol) N,N-Dimethylbarbitursäure (121) wurden in 20 ml trockenem Xylol rückfließend unter Einleiten von Stickstoff erhitzt. Nach 1/2 h begann die Bildung eines farblosen Niederschlages. Die Reaktionsmischung wurde weitere 4 h bis zur Beendigung der Reaktion bei Siedetemperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag wie unter a) beschrieben weiterbehandelt, Ausb. 0.29 g (54 %).

c) 0.24 g (1 mmol) 116a und 0.17 g (1.1 mmol) N,N-Dimethylbarbitursäure (121) wurden in 12 ml Pyridin mit 0.10 g (1 mmol) Triethylamin versetzt und im Stickstoffstrom 3 h bei 120°C gerührt. Danach wurde i.Vak. konzentriert und der Rückstand unter Rühren in 2 N-HCl/Eis-Mischung aufgenommen. Der Niederschlag wurde wie unter a) beschrieben weiterbehandelt, Ausb. 0.32 g (60 %).

$C_{26}H_{20}N_2O_7S_2$

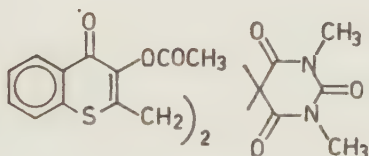
Ber. C 58.19 H 3.76 N 5.22 S 11.95 (536.58)

Gef. C 57.93 H 3.74 N 5.22 S 11.86 (536 ms)

IR: 3240 (OH); 3000, 2960, 2930 (CH); 1690,
1670 (Barbitursäure-C=O); 1590, 1570 (C=C)
 cm^{-1} .

1H -NMR(DMSO- d_6): δ = 9.70 (s, 2H, D_2O); 8.37 (dd, 2H); 8.00-
7.50 (6H); 3.53 (s, 4H); 3.05 (s, 6H).

5,5-Bis-(3-acetoxy-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-2-ylmethyl)-1,3-
dimethylbarbitursäure (125b)

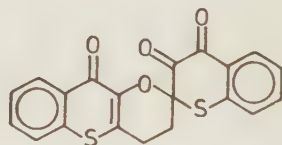
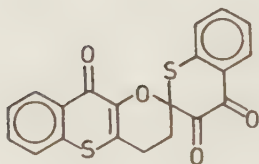


Darstellung analog 125a, Methode a), Reaktionszeit 3 h. Die dunkelrote Lösung wurde konzentriert, mit wenig Ethanol 10 min erhitzt. Beim Abkühlen fielen farblose Kristalle aus, die aus Ethanol umkristallisiert wurden. Schmp. 214°C, Ausb. 0.30 g (48 %).

$C_{30}H_{24}N_2O_9S_2$

Ber. C 58.05 H 3.90 N 4.51 S 10.33 (620.66)
 Gef. C 57.91 H 4.03 N 4.31 S 9.98 (620 ms)
 IR: 3070, 3020, 2970 (CH); 1770 (Ester-C=O);
 1685, 1675 (Barbitursäure-C=O); 1625 (Thio-
 chromon-C=O); 1590, 1550 (C=C) cm^{-1} .
 1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.15 (dd, 2H); 7.80-7.47 (m, 6H); 3.62
 (s, 4H); 3.25 (s, 6H); 2.45 (s, 6H).

Spiro-[2H-1-benzothiopyran-2,2'(3'H)-[1]-benzothiopyrano[3,2-b]
pyran]-3(4H) 4,10'(4'H)-trion (127a und 127b)



a) Darstellung siehe 125b, Methode a): nach Beendigung der Reaktion erhielt ich nach dem Eindampfen der Mutterlauge zur Trockne ein hellgelbes Pulver, das chromatographisch nachweislich aus 2 Substanzen bestand. Über Kieselgel-Dickschichtplatten wurde von noch vorhandenem 125b abgetrennt; R_f 127a bzw.

127b: 0.89; Rf 125b: 0.75 (Laufmittel 2). Hellgelbe Kristalle vom Schmp. 220-223°C, Ausb. 0.05 g (13 %).

b) Darstellung siehe 125a, Methode b). Die Mutterlauge wurde nach Absaugen des Niederschlages (= 125a) eingedampft und über Kieselgel-Dickschichtplatten von noch wenig vorhandenem 125a abgetrennt. Rf 127a bzw. 127b: 0.89; Rf 125a: 0.18 (Laufmittel 2), Ausb. 0.09 g (23 %).

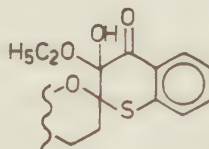
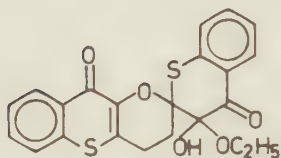
c) 0.48 g (2 mmol) 116a wurden in 15 ml trockenem Xylol unter kräftigem Stickstoffstrom 30 h zum Rückfluß erhitzt. Nach etwa 8 h begann Kristallisation eines hellgelben Niederschlages. Rohausbeute 0.27 g (36 %).

d) 0.96 g (4 mmol) 116a wurden in 8 ml Acetanhydrid/Eisessig-Gemisch (2:1) 1 h bei 100°C gerührt. Die Reaktionslösung wurde eingeeengt und abgekühlt, der Rückstand gründlich mit kaltem Ethanol gewaschen. Rohausbeute 0.65 g (43 %).



Ber.	C 63.14	H 3.18	S 16.85	(380.44)
Gef.	C 62.93	H 3.03	S 16.85	(380 ms)
IR:	3060, 3020, 2940 (CH); 1720, 1680 (C=O); 1620 (Thiochromon-C=O); 1600, 1580 (C=C) cm ⁻¹ .			
¹ H-NMR(CDC1 ₃):	δ = 8.47-8.00 (m, 2H); 7.63-7.00 (m, 6H); 3.10-2.30 (m, 4H).			

3-Ethoxy-3-hydroxyspiro[2H-1-benzothiopyran-2,2' (3H)-[1H]benzothiopyrano[3,2-b]pyran]-4 (3H), 10' (4'H)-dion (128a und 128b)



Darstellung wie 127, Methode d): die eingeeengte Reaktionslösung wurde mit 5 ml Ethanol versetzt und zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fiel ein Niederschlag aus, der aus Ethanol umkristallisiert werden konnte. Farblose Kristalle vom Schmp. 187°C (Zers.), Ausb. 1.05 g (31 %).

$C_{22}H_{18}O_5S_2$

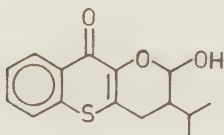
Ber. C 61.95 H 4.25 S 15.04 (426.51)

Gef. C 61.81 H 4.25 S 14.89 (426 ms)

IR: 3460 (OH); 3060, 2970, 2920, 2880 (CH); 1690, 1620 (C=O); 1590, 1555 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.33 (dd, 1H); 8.10 (dd, 1H); 5.30 (s, 1H, D_2O); 3.93-2.43 (m, 6H); 1.10 (t, 3H, $J=7Hz$).

3,4-Dihydro-2-hydroxy-3-isopropyl-[1]-benzothiopyrano[3,2-b]pyran-1o(2H)-on (130a)



Zu einer Lösung von 0.48 g (2 mmol) 116a in 10 ml Dioxan wurden innerhalb 15 min unter Einleiten von Stickstoff 0.60 g (4 mmol) N-(2-methyl)-buten-piperidin (129) getropft und die Mischung 6 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von Wasser erfolgte die Abscheidung eines öligen Niederschlages, der durch anschließendes heftiges Rühren im Eisbad (Eis-Kochsalz-Mischung) zu kristallisieren begann. Die Suspension wurde über Nacht bei -15°C gehalten und der Niederschlag mehrmals aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 156°C , Ausb. 0.55 g (53 %).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$

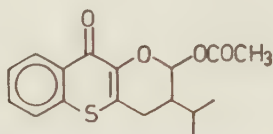
Ber. C 65.19 H 5.84 S 11.60 (276.35)

Gef. C 65.23 H 5.92 S 11.17 (276 ms)

IR: 3340 (OH); 3060, 2960, 2940, 2880 (CH);
1630 (C=C); 1610, 1585, 1560 (C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ = 8.35 (dd, 1H); 7.90-7.40 (m, 3H); 7.27 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$, D_2O); 5.76-5.56 (m, 1H) nach D_2O : 5.66 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$); 3.00-2.6 (m, 2H); 2.17-1.50 (m, 1H); 1.00 (d, 6H, $J=6\text{Hz}$).

1,2,3,10-Tetrahydro-3-isopropyl-10-oxo[1]benzothiopyrano[3,2-b]pyran-2-yl-acetat (13ob)



0.56 g (2 mmol) 130a wurden in 8 ml Acetanhydrid bei 130°C gerührt. Nach 3 h wurde konzentriert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 199-201°C, Ausb. 0.17 g (27 %).

C₁₇H₁₈O₄S

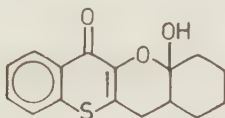
Ber. C 64.13 H 5.70 S 10.07 (318.39)

Gef. C 64.34 H 5.54 S 9.97 (318 ms)

IR: 3070, 3020, 2970, 2940, 2920, 2880 (CH);
1710 (Ester-C=O); 1625 (Thiochromon-C=O);
1590, 1555 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.57 (dd, 1H); 7.63-7.27 (m, 3H); 6.82 (dd, 1H, J=2Hz); 2.83-2.57 (m, 2H); 2.05 (s, 3H);
2.17-1.50 (m, 2H); 1.03 (d, 6H, J=6Hz).

2,3,4,4a,12,12a-Hexahydro-4a-hydroxy-[1]benzothiopyrano[3,2-b]chromen-6(1H)-on (134a)



Darstellung analog 130a aus 1.44 g (6 mmol) 116a und 1.44 g (8 mmol) 1-Cyclohexen-4-methylpiperazin (133) in 40 ml Dioxan. Reaktionsdauer 7 h. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 166-168°C, Ausb. 1.37 g (79 %).

$C_{16}H_{16}O_3S$

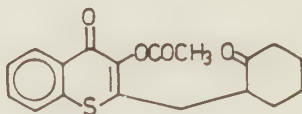
Ber. C 66.64 H 5.59 S 11.12 (288.37)

Gef. C 66.66 H 5.61 S 10.73 (288 ms)

IR: 3380 (OH); 3070, 3020, 2940, 2920 (CH); 1610 (C=O); 1585, 1540 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$, /DMSO- d_6): δ = 8.33 (dd, 1H); 7.70-7.27 (m, 3H); 6.62 (d, 1H, $J=12Hz$, D_2O); 2.87-1.13 (m, 11H).

2-(1-Oxo-2-cyclohexylmethyl)-4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-ylacetat (134b)



Darstellung analog 13ob aus 0.56 g (2 mmol) 134a in 16 ml Acetanhydrid und 5 Tropfen Piperidin. Reaktionszeit 40 min. Umkristallisiert aus Isopropanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 120-121°C, Ausb. 0.56 g (85 %).

$C_{18}H_{18}O_4S$

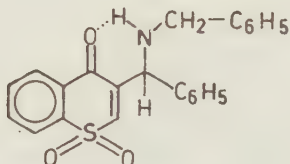
Ber. C 65.44 H 5.49 S 9.70 (330.40)

Gef. C 65.31 H 5.63 S 9.48 (330 ms)

IR: 3060, 3010, 2930, 2850 (CH); 1742 (Ester-C=O); 1700 (C=O); 1608, 1588, 1545 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.43 (dd, 1H); 7.72-7.43 (m, 3H); 3.30 (d, 2H, $J=12Hz$); 2.37 (s, 3H); 2.86-1.43 (m, 9H).

3-[α -(Benzylamino)benzyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid
(147a)



0.30 g (1 mmol) 145c wurden mit 0.22 g (2 mmol) Benzylamin in 15 ml trockenem Ethanol 2 h rückfließend erhitzt. Die gelbe Lösung wurde vorsichtig eingeeengt, der Niederschlag mit Petroläther gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert. Zitronengelbe glänzende Blättchen vom Schmp. 189°C, Ausb. 0.30 g (77 %).

$C_{23}H_{21}NO_4S$

Ber. C 70.93 H 4.92 N 3.60 S 8.23 (389.47)

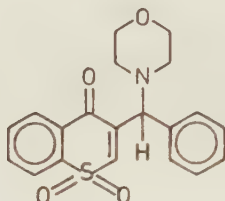
Gef. C 70.88 H 4.90 N 3.64 S 8.32 (389 ms)

IR: 3090, 3060, 3030, 3000, 2930, 2900 (CH);
1635 (C=O); 1580, 1560 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 11.23 (s, breit, 1H, D_2O); 8.17 (dd, 1H);
7.93-7.17 (m, 14H); 5.15 (s, 1H); 4.42 (d, 2H,
J = 6Hz): nach D_2O -Zusatz: 4.42 (s, 2H).

UV: 370, 368, 248 nm (log ϵ = 4.14, 4.14, 4.09)
(Zeiss).

3-[α -(Morpholino)benzyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid
(147b)



Darstellung analog 147a aus 0.90 g (3 mmol) 145c und 0.52 g (6 mmol) Morpholin in 25 ml trockenem Ethanol. Reaktionszeit 4 h. Umkristallisiert aus Isopropanol. Gelbe Kristalle vom Schmp. 207.5°C, Ausb. 0.51 g (46 %).

C₂₀H₁₉NO₄S

Ber. C 65.03 H 5.18 N 3.79 S 8.68 (369.44)

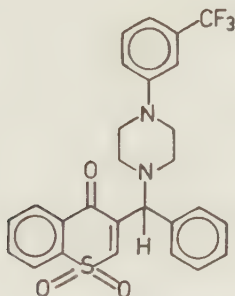
Gef. C 64.97 H 5.15 N 3.65 S 8.34 (369 ms)

IR: 3100, 3070, 3030, 2990, 2960, 2920, 2850 (CH); 1640 (C=O); 1595, 1575 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.2 (dd, 1H); 8.05 (s, 1H); 5.4 (s, 1H); 3.67-3.27 (m, 8H).

UV: 372, 370, 252, 250 nm (log ϵ = 4.06, 4.06, 4.09, 4.09) (Zeiss).

3-[α-[4-(3-Trifluormethylphenyl)piperazino]benzyl]-4H-1-benzothiopyran-4-on-1,1-dioxid (147c)



Darstellung analog 147a aus 1.20 g (4 mmol) 145c und 1.38 g (6 mmol) Trifluormethylphenylpiperazin in 40 ml trockenem Ethanol. Reaktionszeit 4 h bei Rückfluß, 16 h bei Raumtemperatur. Umkristallisiert aus Essigester. Gelbe Kristalle vom Schmp. 211.5°C, Ausb. 0.99 g (49 %).

$C_{27}H_{23}F_3N_2O_3S$

Ber. C 63.27 H 4.52 N 5.47 S 6.26 (512.55)

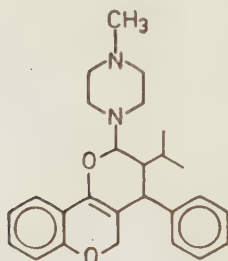
Gef. C 63.26 H 4.57 N 5.44 S 7.00 (512 ms)

IR: 3060, 3030, 2920, 2840 (CH); 1640 (C=O); 1615, 1580, 1560 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.23 (dd, 1H); 8.15 (1H); 7.80-6.87 (m, 12H); 5.45 (s, 1H); 3.80-3.50 (m, 4H); 3.30-3.00 (m, 4H).

UV: 372, 254 nm (log ϵ = 4.15, 4.45) (Zeiss).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-4-phenyl-2H,5H-pyrano[3,2-c]chromen (149a)



Darstellung analog 149c aus 0.48 g (2 mmol) 135a und 0.51 g (3 mmol) 148 in 15 ml trockenem Methanol bei Rückfluß. Reaktionszeit 4 Tage. Nach Abkühlen und Rühren im Eisbad fielen farblose Kristalle aus, die aus Ethanol umkristallisiert wurden. Schmp. 150°C, Ausb. 0.55 g (69 %).

$C_{26}H_{32}N_2O_2$

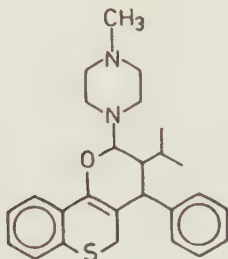
Ber. C 77.19 H 7.97 N 6.92 (404.55)

Gef. C 77.04 H 7.98 N 6.87 (404 ms)

IR: 3062, 3030, 2980, 2940, 2900, 2850, 2800, 2750 (CH); 1680, 1610, 1585 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 7.67-6.60 (m, 9H); 4.52 (d, 1H, $J=10Hz$); 4.25 (d, 2H, $J=10Hz$); 3.33 (d, 1H, $J=10Hz$); 3.23-2.80 (m, 4H); 2.63-1.73 (m, 6H); 2.33 (s, 3H); 1.12-0.67 (m, 6H).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2H,
5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran (149b)



Darstellung analog 149c aus 2.52 g (10 mmol) 135b in 40 ml trockenem Methanol und 3.30 g (20 mmol) 148 in 10 ml trockenem Methanol. Reaktionsdauer 24 h. Nach 4 h war ein farbloser Niederschlag sichtbar. Zur quantitativen Ausfällung wurde 6 h im Kühlschrank aufbewahrt. Anschließend wurde der farblose Niederschlag abgesaugt und mit reichlich kaltem Methanol und Petrolether nachgespült. Umkristallisiert aus Methanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 156.5°C, Ausb. 3.37 g (80 %).

$C_{26}H_{32}N_2OS$

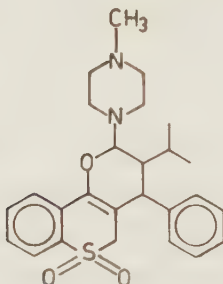
Ber. C 74.25 H 7.67 N 6.66 S 7.62 (420.62)

Gef. C 74.03 H 7.67 N 6.65 S 7.55 (420 ms)

IR: 3060, 3030, 2980, 2940, 2910, 2900, 2850, 2800, 2750 (CH); 1662, 1610, 1590 (C=C) cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ = 7.80-7.50 (m, 1H); 7.43-7.03 (m, 8H); 4.46 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$); 3.40 (d, 1H, $J=10\text{Hz}$); 3.13 (s, 2H); 3.13-2.83 (m, 4H); 2.77-1.82 (m, 6H); 2.33 (s, 3H); 1.13-0.70 (m, 6H).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-phenyl-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran-6,6-dioxid (149c)



Zu einer Suspension von 1.22 g (4.36 mmol) 135c in 15 ml trockenem Methanol wurden in der Kälte (Eis-Kochsalz-Mischung) unter Rühren 1.20 g (7 mmol) 1-Methyl-4-(3-methyl-2-butenyl)piperazin 148 in 5 ml trockenem Methanol zugetropft. Danach wurde 4 h bei 60°C gerührt. Die Umsetzung wurde laufend über DC (Laufmittel 2) kontrolliert. Durch vorsichtige Wasserzugabe zur eisgekühlten Reaktionslösung wurde das Rohprodukt ausgefällt. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 122.5°C, Ausb. 1.76 g (89 %).

$C_{26}H_{32}N_2O_3S$

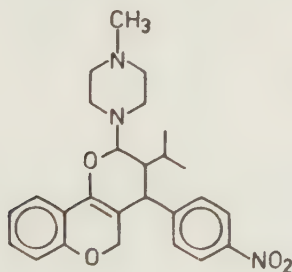
Ber. C 69.00 H 7.13 N 6.19 S 7.08
(452.62)

Gef. C 68.05 H 7.26 N 5.97 S 6.62
(452 ms)

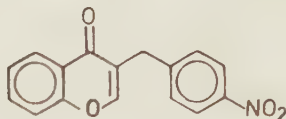
IR: 3070, 3030, 2970, 2950, 2870, 2840,
2795 (CH); 1645, 1600, 1590, 1565
(C=C) cm^{-1} .

1H -NMR ($CDCl_3$ /DMSO- d_6): δ = 7.93-7.10 (m, 9H); 4.60 (d, 1H,
J=10Hz); 3.50 (d, 1H, J=10Hz); 3.36
(s, 2H); 3.26-2.86 (m, 4H); 2.33 (s, 3H);
2.67-2.23 (m, 4H); 2.23-1.82 (m, 2H);
1.13-0.70 (m, 6H).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-(4-nitrophenyl)-
2H,5H-pyrano[3,2-c]chromen (149d)



3-(4-nitrophenylmethyl)-4H-chromon (152a) [77]



Darstellung analog 149c aus 1.12 g (4 mmol) 135d und 1.19 g (7 mmol) 148 in 20 ml trockenem Dioxan bei 100°C. Reaktionsdauer 4 Tage. Danach wurde das Lösungsmittel abgezogen, der ölige Rückstand durch Behandlung mit Ethanol und Abkühlen auf -15°C zum Kristallisieren gebracht und durch Chromatographie auf Kieselgel-Dickschichtplatten in die Bestandteile aufgetrennt; Rf 149d: 0.18; Rf 152a: 0.69 (Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 80:20). 149d: Umkristallisiert aus Ethanol. Fast farblose Kristalle vom Schmp. 152°C. Die Ausbeute war so gering, daß nur ein Massenspektrum angefertigt werden konnte.

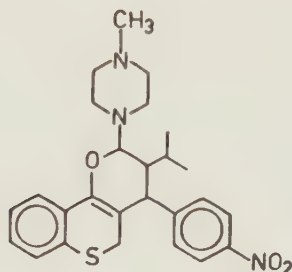
$C_{26}H_{13}N_3O_4$

Ber. (449.55)

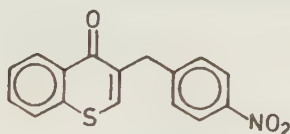
Gef. (449 ms)

152a: Umkristallisiert aus Ethylacetat. Blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 179°C (Lit. Schmp. 180-181°C), Ausb. 0.53 g (48 %).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-(4-nitrophenyl)-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran (149e)



3-(4-Nitrophenylmethyl)-4H-1-benzothiopyran-4-on (152b) [77]



Darstellung analog 149c aus 0.60 g (2 mmol) 135e und 0.83 g (5 mmol) 148 in 15 ml trockenem THF bei 60°C. Reaktionsdauer 28 h. Dann wurde mit Wasser vorsichtig das Reaktionsprodukt ausgefällt und durch Chromatographie über Kieselgel-Dickschichtplatten in die Bestandteile aufgetrennt; Rf 149e: 0.16; Rf 152b: 0.79 (Laufmittel: Toluol/Ethylacetat 80:20).

149e: umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 155-156°C, Ausb. o.22 g (23 %).

$C_{26}H_{31}N_3O_3S$

Ber. C 67.07 H 6.71 N 9.03 (465.62)

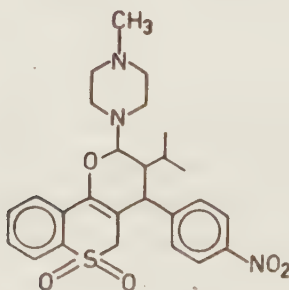
Gef. C 66.92 H 7.09 N 9.27 (465 ms)

IR: 3070, 2985, 2940, 2850, 2800 (CH); 1662, 1605, 1588 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.33-7.00 (m,8H); 4.5 (d,1H,J=10Hz); 3.58 (d,1H,J=10Hz); 3.22 (s,2H); 4.17-2.77 (m,4H); 2.70-1.57 (m,6H); 2.37 (s,3H); 1.20-0.63 (m,6H).

152b: umkristallisiert aus Ethanol. Bläugelbe Kristalle vom Schmp. 154°C (Lit.Schmp. 153-154°C), Ausb. o.28 g (48 %).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-2-(4-methylpiperazino)-4-(4-nitrophenyl)-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran-6,6-dioxid (149f)



Darstellung analog 149c aus 0.66 g (2 mmol) 135f und 0.85 g (5 mmol) 148 in 10 ml trockenem Dioxan bei 100°C. Reaktionsdauer 1 h. Umkristallisiert aus Dioxan. Farblose Kristalle vom Schmp. 175.5°C, Ausb. 0.79 g (82 %).

$C_{26}H_{31}N_3O_5S$

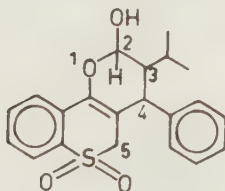
Ber. C 62.76 H 6.28 N 8.45 S 6.44 (497.61)

Gef. C 62.32 H 6.34 N 8.20 S 6.01 (497 ms)

IR: 3120, 3080, 2960, 2940, 2900, 2840, 2790, 2780, 2740 (CH); 1645, 1605, 1595 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.33-7.27 (m, 8H); 4.62 (d, 1H, J=10Hz); 3.53 (s, 2H); 3.38 (d, 1H, J=10Hz); 3.30-2.83 (m, 4H); 2.73-1.73 (m, 6H); 2.35 (s, 3H), 1.17-0.70 (m, 6H).

3,4-Dihydro-3-isopropyl-4-phenyl-2H,5H-[1]benzothiopyrano[4,3-b]pyran-2-ol-6,6-dioxid (153a)



1.35 g (3 mmol) 149c wurden in 30 ml Dioxan gelöst und mit einem Gemisch aus 20 ml 2N-HCl/Wasser (1:2) versetzt. Danach ließ man 1/2 h unter Rückfluß kochen. Nach Entfernen von Dioxan i.Vak. wurde der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und dreimal mit Wasser nachgewaschen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels kristallisierte der ölige Rückstand beim Anreiben mit Ethanol. Umkristallisieren aus Ethanol ergab farblose Kristalle vom Schmp. 146°C, Ausb. 1.10 g (99 %).

$C_{21}H_{22}O_4S$

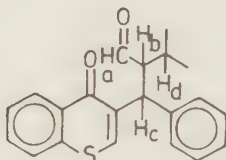
Ber. C 68.08 H 5.99 S 8.65 (370.47)

Gef. C 67.24 H 6.21 S 7.26 (370 ms)

IR: 3410 (OH); 3070, 3030, 2975, 2900, 2860 (CH); 1635, 1588 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(CDCl₃): δ = 8.00-7.17 (m, 9H); 5.80-5.60 (m, 1H) nach D₂O: 5.70 (d, 1H, J=3Hz); 3.87-3.40 (m, 3H); 2.28-1.63 (m, 2H); 1.13-0.80 (m, 6H).

2-Isopropyl-3-(4-oxo-4H-1-benzothiopyran-3-yl)-3-phenylpropanal
(154b)



Darstellung analog 153a aus 1.60 g (4 mmol) 149b in 20 ml Dioxan und 15 ml 2N-HCl/Wasser (1:2). Reaktionszeit 1/2 h. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand nach längerem Aufbewahren an der Luft durch Anreiben mit Methanol zum Kristallisieren gebracht. Die farblosen Kristalle wurden aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 146°C, Ausb. 0.8 g (61 %).

$C_{21}H_{20}O_2S$

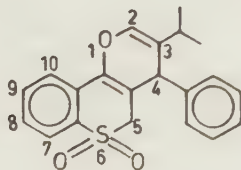
Ber. C 74.96 H 5.99 S 9.53 (336.45)

Gef. C 74.52 H 6.00 S 9.54 (336 ms)

IR: 3060, 3030, 2960, 2925, 2875, 2840, 2775, 2725 (CH); 1722 (Aldehyd-C=O); 1618 (Thiochromon-C=O); 1595, 1550 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 9.6 (d, 1H, J=5Hz); 8.47 (dd, 1H); 8.77 (s, 1H); 8.66-8.13 (m, 8H); 5.17 (d, 1H, J=12Hz); 3.27-2.87 (m, 1H); 2.07-1.5 (m, 1H); 1.23-0.80 (m, 6H).

3-Isopropyl-4-phenyl-4H,5H-[1]-benzothiopyrano[4,3-b]pyran-6,6-dioxid (155)



0.74 g (2 mmol) 153a wurden in 30 ml absol. Toluol gelöst und mit einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure versetzt. Anschließend wurde am Wasserabscheider 1 h auf 140°C erhitzt bis zur quantitativen Entfernung des Reaktionswassers. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Toluollösung dreimal mit Wasser ausgeschüttelt und dann konzentriert. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 149-151°C, Ausb. 0.60 g (86 %).

$C_{21}H_{20}O_3S$

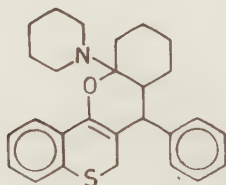
Ber. C 71.56 H 5.72 S 9.10 (352.45)

Gef. C 71.48 H 5.75 S 8.88 (352 ms)

IR: 3080, 3060, 3030, 2960, 2885, 2860 (CH);
1682, 1645, 1590 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.00-7.37 (m, 4H); 7.30 (s, 5H); 6.57 (s, 1H); 4.07 (s, 1H); 3.57 (s, 2H); 2.37-1.23 (m, 1H); 0.94 (d, 6H, $J=7Hz$).

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-piperidino-6H,11aH-[1]-benzothiopyrano[4,3-b]chromen (160a)



Darstellung analog 149c aus 0.50 g (2 mmol) 135b und 0.85 g (5 mmol) Cyclohexen-1-yl-piperidin 157 in 15 ml trockenem Methanol bei Raumtemperatur. Reaktionszeit 16 h. Der farblose Niederschlag wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Schmp. 141°C, Ausb. 0.72 g (87 %).

C₂₇H₃₁NOS

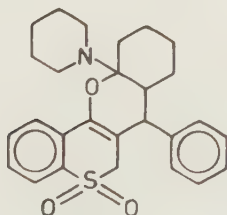
Ber. C 77.65 H 7.48 N 3.35 S 7.68 (417.62)

Gef. C 77.82 H 7.47 N 3.33 S 7.85 (417 ms)

IR: 3060, 3020, 3000, 2940, 2860, 2830 (CH);
1640, 1587 (C=C) cm⁻¹.

¹H-NMR(CDCl₃): δ = 7.73-7.00 (m, 9H); 3.50 (d, 1H, J=10Hz);
3.12 (d, 2H, J=6Hz); 2.98-2.30 (m, 4H); 2.05-
1.20 (m, 15H).

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-piperidino-6H,11aH-[1]-benzothiopyrano[4,3-b]chromen-5,5-dioxid (16ob)



Darstellung analog 149c aus 0.57 g (2 mmol) 135c und 0.85 g (5 mmol) 1-(1-Cyclohexenyl)piperidin 157 in 15 ml trockenem Methanol bei Raumtemperatur. Reaktionszeit 1/2 h. Der farblose Niederschlag wurde aus Ethanol umkristallisiert. Schmp. 195°C, Ausb. 0.88 g (98 %).

$C_{27}H_{31}NO_3S$

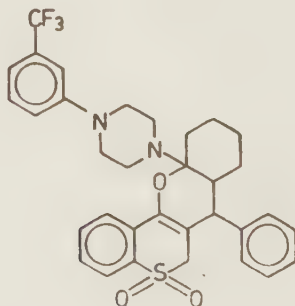
Ber. C 72.13 H 6.95 N 3.12 S 7.13 (449.61)

Gef. C 71.99 H 6.99 N 3.13 S 6.90 (449 ms)

IR: 3080, 3020, 2990, 2930, 2860, 2820 (CH);
1650, 1590 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.00-7.33 (m, 4H); 7.27 (s, 5H); 3.63 (d, 1H, J=10Hz); 3.5 (s, 2H); 3.00-2.33 (m, 4H); 2.07-1.20 (m, 15H).

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-11a-[4-(3-trifluormethyl-phenyl)piperazino]-6H,11aH-[1]-benzothiopyrano[4,3-b]chromen-5,5-dioxid (161)



Darstellung analog 149c aus 0.57 g (2 mmol) 135c und 1.50 g (4.83 mmol) 1-(1-Cyclohexenyl)-4-(3-trifluormethylphenyl)pi-perazin 158 in 15 ml trockenem Methanol 4 h bei Raumtempera-tur, 1 h bei 60°C. Nach Abkühlen wurde vorsichtig Wasser zuge-geben und der Niederschlag durch Auskochen in Methanol ge-reinigt. Farblose Kristalle vom Schmp. 165°C, Ausb. 0.89 g (75 %).

$C_{33}H_{33}F_3N_2O_3S$

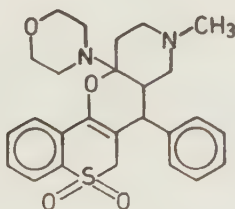
Ber. C 66.64 H 5.59 N 4.71 S 5.39 (594.70)

Gef. C 66.63 H 5.55 N 4.62 S 5.26 (594 ms)

IR: 3060, 3020, 3000, 2935, 2860, 2830 (CH);
1648, 1620, 1590 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.00-6.90 (m, 13H); 3.65 (d, 1H, $J=10$ Hz);
3.55 (s, 2H); 3.37-1.27 (m, 17H).

7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-9-methyl-11a-morpholino-7-phenyl-
6H,7H-[1]benzothiopyrano[3,4'-5,6]pyrano[3,2-c]pyridin-5,5-
dioxid (162)



Darstellung analog 149c aus 1.12 g (4 mmol) 135c und 1.82 g (10 mmol) 4-(1,2,5,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridinyl)morpholin 159 in 40 ml trockenem Methanol bei 40°C. Reaktionszeit 15 h. Nach Abkühlen begann Niederschlagsbildung, die durch vorsichtige Zugabe von Wasser vermehrt wurde. Umkristallisiert aus Ethanol. Farblose Kristalle vom Schmp. 179°C, Ausb. 1.72 g (92 %).

$C_{26}H_{30}N_2O_4S$

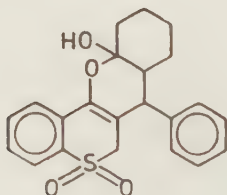
Ber. C 66.93 H 6.48 N 6.00 S 6.87 (466.60)

Gef. C 66.92 H 6.41 N 5.94 S 6.92 (466 ms)

IR: 3080, 3060, 3030, 2960, 2930, 2840, 2800, 2760 (CH); 1645, 1595 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.00-7.00 (m, 9H); 4.17-3.83 (m, 1H); 3.80-3.33 (m, 6H); 3.00-1.67 (m, 11H); 2.23 (s, 3H).

7,7a,8,9,10,11-Hexahydro-7-phenyl-6H,11aH-[1]-benzothiopyrano
[4,3-b]chromen-11a-ol-5,5-dioxid (163)



Darstellung analog 153a aus 1.35 g (3 mmol) 16ob in 15 ml Dioxan und 15 ml 2N-HCl/Wasser (1:2). Reaktionszeit 5 1/2 h. Nach Waschen des Rückstandes mit Petrolether und Umkristallisieren aus Ethanol farblose Kristalle vom Schmp. 156-158°C, Ausb. 0.81 g (71 %).

$C_{22}H_{22}O_4S$

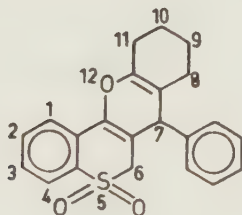
Ber. C 69.09 H 5.80 S 8.38 (382.48)

Gef. C 68.91 H 5.82 S 8.06 (382 ms)

IR: 3465 (OH); 3070, 3030, 2940, 2900, 2860 (CH); 1635, 1595 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.00-7.00 (m, 9H); 3.50 (s, 2H); 3.37 (d, 1H, $J=10Hz$); 2.90 (s, breit, 1H, D_2O); 2.20-1.00 (m, 9H).

8,9,10,11-Tetrahydro-7-phenyl-6H,7H-[1]-benzothiopyrano[4,3-b]chromen-5,5-dioxid (164)



Darstellung analog 155 aus 0.52 g (1.37 mol) 163, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 40 ml absol. Toluol. Reaktionszeit 1/2 h. Der Abdampfrückstand wurde in wenig Isopropanol gelöst, auf -15°C abgekühlt und der Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 125°C, Ausb. 0.30 g (61 %).

$C_{22}H_{20}O_3S$

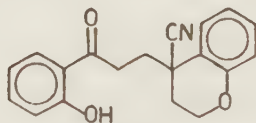
Ber. C 72.51 H 5.53 S 8.80 (364.46)

Gef. C 72.65 H 5.54 S 9.04 (364 ms)

IR: 3070, 3030, 2940, 2890, 2870, 2840
(CH); 1710, 1655, 1598 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR(CDCl₃): δ = 8.00-8.40 (m, 4H); 7.27 (s, 5H); 3.82 (d, 1H, J=2Hz); 3.57 (s, 2H); 2.63-2.13 (m, 2H); 2.00-1.43 (m, 6H).

4-[3-(2-Hydroxyphenyl)-3-oxopropyl]chroman-4-carbonitril (166)



Zu einer Lösung von 2.96 g (20 mmol) 29a und 3.90 g (20 mmol) Toluol-4-sulfonylmethylisocyanid (TOSMIC) (165) in 80 ml tertiärem Butanol-Dimethoxyethan (DME) (1:1) wurden unter Rühren und Abkühlen auf 0°C eine Lösung von 4.50 g (40 mmol) Kal.-

tert. butylat in 120 ml tert. Butanol/DME (1:1) innerhalb 1/2 h zugetropft. Danach wurde 1 h bei 0°C und eine weitere Stunde bei 20°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 200 ml Wasser eingegossen und dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der Etherphase über Natriumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand entweder in wenig Aceton gelöst und durch Anreiben mit Ethanol zur Kristallisation gebracht oder trockensäulenchromatographisch (Kieselgel 60, Merck) mit Chloroform als Extraktionsmittel gereinigt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. wurde der Rückstand dann aus Ethanol umkristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 108°C, Rohausb. 2.58 g (42 %) nach Umkristallisieren 1.76 g (29 %).

$C_{11}H_{11}NO_3$

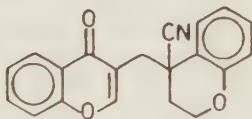
Ber. C 74.25 H 5.58 N 4.56 (307.35)

Gef. C 74.45 H 5.57 N 4.53 (307 ms)

IR: 3300-2800 (OH, breit); 2240 (CN); 1645 (C=O); 1620, 1585, 1500 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 12.06 (s, 1H, D_2O); 7.77 (dd, 1H); 7.67-6.76 (m, 7H); 4.33 (t, 2H, $J=5Hz$); 3.45-3.18 (m, 2H); 2.70-2.23 (m, 4H).

4-(4-Oxo-4H-chromen-3-yl)chroman-4-carbonitril (167)



0.31 g (1 mmol) 166 wurden in 0.59 g (4 mmol + 20 %) Dimethylformamiddimethylacetal 20 min bei 110°C gerührt. Nach Abkühlen der Lösung wurde mit wenig Methanol versetzt und auf -15°C abgekühlt. Der farblose Niederschlag wurde aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 154°C, Ausb. 0.23 g (73 %).

$C_{20}H_{15}NO_3$

Ber. C 75.70 H 4.76 N 4.41 (317.35)

Gef. C 75.40 H 4.71 N 4.42 (317 ms)

IR: 3080, 3040, 3010, 2970, 2930 (CH); 2240 (CN); 1645 (C=O); 1625, 1610, 1585, 1575 (C=C) cm^{-1} .

1H -NMR($CDCl_3$): δ = 8.20 (dd, 1H); 7.55 (s, 1H); 7.77-6.80 (m, 8H); 4.67-4.23 (m, 2H); 3.45 und 2.95 (AB, 2H, J_{AB} = 14 Hz); 2.27 (t, 2H, J = 5 Hz).

Pharmakologische Methodik

Sämtliche Versuche wurden mit NMRI-Mäusen eigener Zucht (Gewicht: 25 - 30 g) durchgeführt. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgte peroral (Lösungsmittel: PÄG 400, Erdnußöl), bzw. i.p. (Lösungsmittel: physiologische Kochsalzlösung). Die Tiere erhielten bis zum Versuchsbeginn Standardfutter Altromin-R und Wasser ad libitum.

1. Beeinflussung der Spontanmotilität

Untersucht wurde im Lichtschrankenkäfig, Versuchsanordnung nach Dews [85]. Die Applikation der Prüfsubstanzen erfolgte 30 min vor Versuchsbeginn. Die Bewegung der Mäuse (σ) wurde sodann in 5er Gruppen 2 h lang, alle 30 min, durch einen Impulzzähler registriert. Der Kontrollversuch mit denselben Tieren - sie erhielten die entsprechende Menge des jeweiligen Lösungsmittels - war 24 h zuvor durchgeführt worden. Die Wirkung ergab sich als Quotient der Impulse aus Prüfsubstanz und Kontrollversuch. Nach dieser Definition bedeutet ein Wirkungsquotient (WQ) < 1 eine Sedierung, bei WQ = 1 keine Wirkung und bei WQ > 1 eine Excitation.

2. Beeinflussung der stimulierten Motilität

Die Versuche wurden an je 5 Mäusen (σ) morgens zu gleicher Zeit durchgeführt. Zunächst wurde die Ausgangsmotilität 5 min nach Einsetzen in die Versuchskäfige gemessen (Vorperiode). Dann wurden 5 mg/kg Amphetaminsulfat i.p. gegeben. Nach 30 min erfolgte erneut eine Registrierung der Impulse (1. Testperiode).

Anschließend erfolgte die Applikation der Testsubstanz bzw. des Lösungsmittels (physiologische Kochsalzlösung) i.p. und von diesem Zeitpunkt an 2 h lang alle 30 min die Registrierung der Impulsrate (2. Testperiode). Die Versuchswerte wurden mit den Ausgangs- und Kontrollwerten verglichen.

3. Beeinflussung der Barbituratnarkose

Randomisierten Mäusen wurden in Gruppen von je 10 Tieren die Substanzen mit Schlundsonde bzw. intraperitoneal appliziert. Nach 30 min wurden 100 mg/kg Hexobarbital-Na i.p. verabreicht. An Stelle der Untersuchungssubstanz wurde der Gruppe von Kontrolltieren die entsprechende Menge des Lösungsmittels der Substanzen injiziert. Ca. 3 min nach der Evipan-Injektion ließen sich die Tiere auf den Rücken legen. Gemessen wurde für jedes Tier die Zeit in Minuten vom Beginn dieser Rückenlage bis zu dem Zeitpunkt, an dem es selbst wieder Bauchlage einnahm. Die Ergebnisse wurden mit dem Mann-Whitney-Test [86] auf Signifikanz geprüft.

4. Antikonvulsive Wirkung

Die Testsubstanzen wurden Gruppen zu je 10 Mäusen (♂) - Kontrolltiere erhielten die entsprechende Menge Lösungsmittel - 1 h vor der i.p. Gabe von 75 mg/kg Pentetrazol verabreicht. Es wurde die Anzahl der Mäuse festgestellt, bei der innerhalb von 10 min Krämpfe auftraten. Eventuelle Toxizität wurde vermerkt.

5. Analgetische Wirkung

Jeweils 10 Mäuse (♀) bildeten eine Versuchsgruppe. Sie wurden nacheinander auf eine Heizplatte von 56°C gesetzt und die Ausgangsreaktionszeiten 10 und 5 min vor Versuchsbeginn gemessen. Mäuse, deren Reaktionszeit mehr als 8 min betrug, waren zuvor aussortiert worden. Die Testsubstanz wurde sodann i.p. verabreicht. Nach 5, 10, 15, 20 , 30, 60, 90 und 120 min wurden erneut die Reaktionszeiten bestimmt. Betrug die Reaktionszeit einmal mehr als 30 sec oder dreimal das Dreifache der gemittelten Ausgangsreaktionszeiten, so wurde die Reaktion als positiv (analgetische Wirkung) bewertet.

Literaturverzeichnis

- [1] a) W.Kern, Pharm.Ztg. 89, 275 (1953); b) G.Ehrhart und H.Ruschig, Arzneimittel, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1968, Bd.II, S. 63 und S. 202
- [2] J.Schmutz et al., Helv.Chim.Acta 34, 767 (1951)
- [3] P.F.Wiley, J.Am.Chem.Soc. 74, 4329 (1952)
- [4] G.Jongebreur, Arch.Int.Pharmacodyn.Ther. 90, 395 (1952)
- [5] Th.B.Lee und R.Templeton, Ger.Offen. 1,917,123 (1970)
- [6] Anon. (Engl.) Res.Discl. 136, 46 (1975) (Engl.), [C.A. 178720m (1975)]
- [7] a) M.K.Rastogi, Ch.Kamla, R.P.Kapoor und C.P.Garg, Indian J.Chem. Vol. 16B, 895 (1978); b) M.K.Rastogi, Ch.Kamla, R.P.Kapoor und C.P.Garg, Indian J.Chem. Vol. 16B, 245 (1978)
- [8] G.Prino und P.Procopio, Boll.Chim.Farm. 99, 80 (1960)
- [9] L.M.Meshcheryakova, T.S.Tsikalova, E.K.Orlova, Y. u. V.Burov, N.P.Speranskaya und V.A.Zagorevskii, Khim.Farm.Zh. 10, 37 (1976)
- [10] T.M.Bustart und Y.C.Martin, J.Med.Chem. Vol. 15, 1101 (1972)
- [11] K.S.K.Rao, M.Krishna und N.V.Rao, Symp.Syn.Heterocycl. Compd.Physiol.Interest, 1964, 129
- [12] M.Payard, J.Paris, J.Couquelet und J.Bastide, Eur.J. Med.Chem. 11, 13 (1976)
- [13] M.Mazzei, G.Roma und A.Ermili, Farmaco (Ed.Sci.) 34, (1), 52 (1979)
- [14] Miles Laboratories, Inc.(R.T.Buckler, D.L.Garling und F.E.Ward) U.S.Pat. 4,241,069 (23.12.1980) [C.A. 94, 139625s (1981)]
- [15] Roussel-UCLAF (J.R.Boissier und R.Ratonis) Fr. Demande 2,125,152 (3.11.1972) [C.A. 124449h, (1973)]
- [16] Warner-Lambert Co.(H.Zinnes und N.A.Lindo) U.S.Pat. 3,828,073 (6.8.1974) [C.A. 43177y (1974)]
- [17] Shionogi und Co. Ltd. (Y.Makisumi) Japan. Kokai 73 00,597 (6.1.1973) [C.A. 78, 72097v (1973)] und Japan Kokai 73 00,599 (6.1.1973) [C.A. 78, 72094s (1973)]
- [18] a) Meiji Confectionary Co. Ltd. (M.Nishio, K.Ichiume, T.Ito, T.Koeda und U.Shibata) Japan 70 26,099 (28.8.1970) [C.A. 130890h (1970)]; b) Meiji Confectionary Co., Ltd. (T.Ishii, K.Nishibata, M.Nishio, S.Ito, U.Shibata und T.Koeda) Japan 72 14,574 (1.6.1972) [C.A. 48491c (1972)]
- [19] a) Meiji Confectionary Co. Ltd. (M.Nishio, K.Nishibata, S.Ito, G.Adachi, Y.Nagaoka und Y.Yamada) Japan. 71 39, 864 (24.11.1971) [C.A. 76, 46088g (1972)]; b) Meiji Confectionary Co. Ltd. (M.Nishio, T.Watanabe, H.Igarashi, S.Ito und Y.Sekizawa) Japan. 72 14,106 (27.4.1972) [C.A. 48262d (1972)]; c) M.Nishio und T.Ito, [C.A. 76, 34106y (1972)]

- [20] J.G.Lombardino, I.Otterness, J.Med.Chem. 24, 830 (1981)
- [21] L.M.Rossi und P.Trimarco, Synthesis 1978, 465
- [22] M.H.Holzhauser, L.J.Loeffler und I.H.Hall, J.Med.Chem. 24, 853 (1981)
- [23] a) D.R.Buckle, B.C.C.Cantello, H.Smith und B.A.Spicer, J.Med.Chem. 18, 391 (1975); b) D.R.Buckle, B.C.C. Cantello und H.Smith, Brit.Pat. 1,433,637 (1976) [C.A. 85, 159888 (1976)]; c) G.Peinhardt und L.Reppel, Pharmazie, 28, 729 (1973)
- [24] a) L.Reppel und W.Schmollack, Arch.Pharm. 296, 365 (1963); b) L.Reppel und W.Schmollack, *ibid.* 297, 45 (1964) und dort zitierte Literatur 1, 2
- [25] F.Eiden und D.Dölcher, Arch.Pharm. 308, 385 (1975)
- [26] a) F.Krollpfeiffer und H.Schultze, Ber.Dtsch.Chem. Ges. 56B, 1819 (1923); b) F.Arndt, W.Flemming, E.Scholz, V.Löwensohn, G.Källner und B.Eistert, *ibid.* 56, 1269 (1923); c) B.Eistert und G.Holzer, Chem. Ber. 109, 3462 (1976)
- [27] T.L.Gresham, J.E.Jansen, F.W.Shaver, R.A.Bankert, W.L.Beears und M.G.Preudergast, J.Am.Chem.Soc. 71, 661 (1949)
- [28] E.Pretsch, Th.Clerc, J.Seibl und W.Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer Verlag 1981
- [29] N.Vinot und P.Maitte, J.Heterocycl.Chem. 17, 855 (1980)
- [30] C.Schmiz, Dissertation Universität München 1981
- [31] R.N.Iyer und K.Venkataraman, Proc.Indian Acad.Sci. 23A, 278 (1946)
- [32] P.da Re und L.Cimatoribus, Chem.Ber. 95, 2913 (1962)
- [33] D.Dölcher, Dissertation FU Berlin 1972 und dort zitierte Literatur 71
- [34] R.Shabana, S.Scheibye, K.Clausen, S.O.Olesen und S.-O.Lawesson, Nouveau J.de Chimie, Vol. 4, 47 (1980)
- [35] a) F.Eiden und D.Dölcher, Arch.Pharm. 305, 691 (1972); b) F.Eiden und D.Dölcher, *ibid.* 305, 698 (1972)
- [36] S.-L.Chu und Ch.-Ch.Chang, Acta Chim.Sin. 24, 87 (1958); b) T.Nambara, Y.Takemori und S.Okamoto, Yakugaku Zasshi 81, 1 (1961)
- [37] J.Degani, R.Fochi und G.Spunta, Boll.Sci.Fac.Chim. Ind. Bologna, 1968, 3
- [38] F.Bossert und R.Goennert, C.A. 60, 9236h-9238d (1964)
- [39] G.Wittig und H.Blumenthal, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 60, 1085 (1927)
- [40] a) F.Eiden und W.Loewe, Tetrahedron 28, 3295 (1972); b) F.Eiden, H.Haverland und W.Loewe, Arch.Pharm. 306, 929 (1973)
- [41] A.V.Zagorevskii et al. Khim.Geterotsikl.Soedin, 37, 413 (1963)
- [42] a) H.A.Offe, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 71, 1840 (1938); b) Ch. Winter und C.S.Hamilton, J.Am.Chem.Soc. 74, 3999 (1952)
- [43] A.E.Tschitschibabin, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 57, 2092 (1924); 58, 1704 (1925); 59, 2048 (1926)

- [44] Qu.N.Porter und J.Baldas, Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, Wiley-Interscience, A.Weissberger und E.C.Taylor, Ed. S. 164
- [45] W.Voegtli, C.A. 53, 6249 (1959)
- [46] E.Campaigne und T.Bosin, J.Med.Chem. 10, 945 (1967)
- [47] J.R.Kilsheimer und H.A.Kaufman, C.A. 66, 104900x (1967)
- [48] M.Perrissin und C.L.Duc, Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther. 15, 413 (1980)
- [49] F.Bossert, Tetrahedron Lett. 1971, 555
- [50] B.Eistert und G.Holzer, Chem.Ber. 109, 3462 (1976)
- [51] L.A.Zhmurenko, O.M.Geozman und V.A.Zagorevskii, Khim. Geterotsikl.Soedin, 1978, 182
- [52] J.W.Still und T.S.Leong, Can.J.Chem. 58, 369 (1980)
- [53] a) H.Bredereck, R.Gompper, K.Klemm und H.Rempfer, Chem.Ber. 92, 837 (1959); b) D.Dürr und G.Pissiotas, C.A. 80, 14761 (1974); c) E.B.Pedersen, Acta Chem. Scand. Ser. B 31, 261 (1977)
- [54] F.Eiden und J.Plückhan, Arch.Pharm. 303, 87 (1970)
- [55] Z.Seha und C.D.Weis, Helv.Chim.Acta 63, 413 (1980) und dort zitierte Literatur 19-22
- [56] A.Ladenburg, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 9, 1525 (1876)
- [57] a) Z.Beděšinský und M.Protiva, Synthetische Arzneimittel, Akademie-Verlag Berlin 1961, S. 178; b) S.C.Mehra, S.Zaman und A.A.Khan, J.Ind.Chem.Soc. Vol. LVII, 829 (1980)
- [58] K.Nádor und J.Pórszász, Arzneim.Forsch. 6, 696 (1956)
- [59] T.C.Gray und I.C.Geddes, J.Pharm.Pharmacol. 6, 89 (1954)
- [60] a) J.G.Atkinson, Y.Girard, J.Rokach, C.S.Rooney, C.S.McFarlane, A.Rackham und N.N.Share, J.Med.Chem. 22, 99 (1979); b) Y.Girard, J.G.Atkinson, D.R.Haubrich, M.Williams und G.G.Yarbrough, J.Med.Chem. 25, 113 (1982)
- [61] a) L.L.Woods, J.Am.Chem.Soc. 74, 1106 (1952); b) H.N.Barham und G.N.Reed, ibid. 60, 1541 (1938)
- [62] M.Betti, Gazz.Chim.Ital. 36 II, 392 (1906)
- [63] R.Levine und W.C.Fernelius, Chem.Rev. 54, 506 (1954)
- [64] H.R.Snyder, C.W.Smith und J.M.Steward, J.Am.Chem.Soc. 66, 200 (1944)
- [65] F.Eiden und R.Wendt, Arch.Pharm. 309, 70 (1976)
- [66] a) M.v.Strandtmann, M.P.Cohen und J.Shavel jr., J.Heterocycl.Chem. 7, 1311 (1970) und dort zitierte Literatur; b) L.A.Paquette, Tetrahedron Lett. 18, 1291 (1965)
- [67] O.Drescher, H.Hofmann und K.H.Frömming, Chem.Ber. 101, 2494 (1968)
- [68] P.Pfeiffer und G.v.Bank, J.Prakt.Chem. 151, 312 (1938)
- [69] T.R.Kasturi und A.Srinivasan, Indian J.Chem. Vol. 8, 482 (1970)
- [70] O.Tsuge und I.Shinkai, Nippon Kagaku Zasshi 92, 263 (1971)

- [71] a) P.Pfeiffer und J.Grimmer, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 50, 911 (1917); b) W.H.Perkin, I.N.Ray und R. Robinson, J.Chem.Soc. [London] 1926, 941
- [72] P.Böhler und C.Tamm, Tetrahedron Lett. [London] 1967, 3479
- [73] a) F.Arndt und G.Källner, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 57, 202 (1924); b) O.Dann und H.Hofmann, Chem.Ber. 95, 1446 (1962); c) P.Pfeiffer, H.Oberlin und E. Konermann, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 58, 1946 (1925)
- [74] P.Pfeiffer, E.Breith und H.Hoyer, J.Prakt.Chem. 237, 31 (1931)
- [75] L.Farkas, A.Gottsegen und M.Nógrádi, Tetrahedron Lett. [London] 1968, 4099
- [76] G.Wagner, C.Garbe, H.Vieweg, M.Brünn und A. Dittrich, Pharmazie 34, 55 (1979)
- [77] A.Lévai und J.B.Schäg, Pharmazie 36, 465 (1981)
- [78] P.da Re, P.Valenti, A.Borraccini und G.P.Primofiore, J.Med.Chem. Vol. 15, 198 (1972)
- [79] A.Fravolini, F.Schiaffella, G.Orzalesi, R.Selleri und I.Volpato, Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther. 13, 347 (1978)
- [80] O.Dann und H.Hofmann, Chem.Ber. 95, 1447 (1962)
- [81] R.E.Lutz und J.O.Weiss, J.Am.Chem.Soc. 77, 1813 (1955)
- [82] G.Tacconi, Tetrahedron 27, 561 (1971); G.Tacconi, G.Desimoni, ibid. 28, 1517 (1977); b) W.Winkler, Dissertation Universität München 1982
- [83] L.Reichel und J.Steudel, Ann.Chem. 553, 91 (1942)
- [84] U.Schöllkopf, Pure Appl.Chem. Vol. 51, 1347 (1979) und dort zitierte Literatur
- [85] P.B.Dews; Brit.J.Pharmacol. 8, 46 (1953)
- [86] H.B.Mann, D.R.Whitney; Ann.Math.Stat. 18, 50 (1947)

Lebenslauf

Gerda Felbermeir geboren am 17.01.1948 in Kahlhof bei Neuburg/Donau als drittes Kind von Franz Felbermeir und seiner Ehefrau Maria, geb. Kurrer

Schulbildung: 1954 - 1958 Volksschule Wagenhofen
1958 - 1961 Volksschule Neuburg/Donau
1961 - 1964 Realschule Neuburg/Donau
1965 - 1970 Studium der Musik am Richard-Strauss-Konservatorium München
1970 - 1971 Musiklehrerin an der Helen-Keller-Realschule München
1971 - 1973 Vorbereitung zur Reifeprüfung auf dem zweiten Bildungsweg

Reifeprüfung: 15.11.1973 in Marburg/Lahn

Studium der Pharmazie: SS 1974 - SS 1977 an der Ludwig-Maximilians-Universität München

Praktikantenzeit: 15.11.1977 - 15.05.1978, Schützen-Apotheke, München
16.05.1978 - 15.11.1978 Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie

Pharmazeutisches

Staatsexamen: 1. Abschnitt: April 1976
2. Abschnitt: Oktober 1977
3. Abschnitt: Februar 1979

Approbation:

04.06.1980

Promotion:

seit Mai 1978 unter Anleitung

von Prof. Dr. F. Eiden

Verwalterin einer
wissenschaftlichen

Assistentenstelle:

seit Oktober 1978

